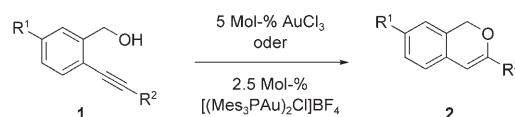


Goldkatalysierte benzyliche C-H-Aktivierung bei Raumtemperatur**

A. Stephen K. Hashmi,* Sascha Schäfer, Michael Wölfle, Cesar Diez Gil, Peter Fischer, Antonio Laguna,* M. Carmen Blanco und M. Concepción Gimeno

Die katalytische C-H-Aktivierung durch Metallkomplexe ist von wachsender Bedeutung für die organische Synthese.^[1] Erst in den vergangenen Jahren stellte sich heraus, dass Goldverbindungen ebenfalls für die C-H-Aktivierung geeignet sind.^[2] Wir berichteten über goldkatalysierte Hydroarylierungen,^[3] He et al. zeigten, dass diese Reaktionen mit elektronenreichen Arenen über eine anfängliche Aryl-C-H-Aktivierung verlaufen können,^[4] und Li schlug eine C-H-Aktivierung bei der Addition von β -Diketonen an reaktive Alkene vor.^[5] Die bemerkenswerteste goldkatalysierte Aktivierung einer nichtaktivierten C(sp³)-H-Bindung wurde von Periana et al. erreicht, die in konzentrierter Schwefelsäure mit Selenäure als Oxidationsmittel bei 180 °C mit einer TON von 30 Methan zu Methanol oxidierten. DFT-Studien wiesen darauf hin, dass kationische Gold(I)- und Gold(III)-Spezies zu einer elektrophilen C-H-Aktivierung in der Lage sind.^[6] Wir berichten nun über die goldkatalysierte C-H-Aktivierung an einer benzylichen Position in einem neutralen Lösungsmittel bei Raumtemperatur.

Ausgangspunkt war die goldkatalysierte Umwandlung von **1**, das seinerseits leicht durch eine Sonogashira-Kupplung von 2-Iodobenzylalkoholen zugänglich war. In einer hoch selektiven Umsetzung gab **1** für R² = Alkyl oder Phenyl die erwarteten 6-endo-dig-Cyclisierungen zu den Isochromen-Derivaten **2** (Schema 1, Tabelle 1). Yamamoto et al. hatten in verwandten goldkatalysierten Ringschlussreaktionen mit Carbonylgruppen anstelle von Hydroxygruppen Carbonyl-Ylide erhalten.^[7] Für R² = TMS, H oder Alkynyl beobachteten wir keine Reaktion (**1d**, **1e** bzw. **1f**).



Schema 1. Goldkatalysierte Umwandlung von **1** in **2**. Mes = 2,4,6-Tri-methylphenyl.

Tabelle 1: Umwandlung der Substrate **1** in die Produkte **2** (R¹ = H).

1	Katalysator	Umwandlung in 2 [%] ^[a]	Ausbeute an 2 [%]
1a , R ² = <i>n</i> Pr	AuCl ₃ ^[b] [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	95 n.b. ^[c]	27 31
1b , R ² = Ph	AuCl ₃ ^[d] [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄ ^[e]	40 n.b. ^[c]	36 75
1c , R ² = <i>t</i> Bu	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	87 n.b. ^[c]	24 95
1d , R ² = TMS	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	– –	– –
1e , R ² = H	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	– –	– –
1f , R ² = Ethynyl-(2-hydroxy-methylphenyl)	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	– –	– –

[a] Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [b] 4.3 Mol-% Katalysator. [c] Nicht bestimmt. [d] 7.5 Mol-% Katalysator [e] 5 Mol-% Katalysator.

[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi, Dipl.-Chem. S. Schäfer, Dipl.-Chem. M. Wölfle, C. Diez Gil, Dr. P. Fischer
Institut für Organische Chemie
Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-685-64321
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>

Prof. Dr. A. Laguna, Dr. M. C. Blanco, Dr. M. C. Gimeno
Departamento de Química Inorgánica
Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón
Universidad de Zaragoza-CSIC
50009 Zaragoza (Spanien)
Fax: (+34) 976-761185
E-Mail: alaguna@unizar.es

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Europäischen Union (AURICAT EU-RTN, HPRN-CT-2002-00174) gefördert. C. Diez Gil dankt für die Unterstützung durch das Socrates/Erasmus Programm der EU.

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

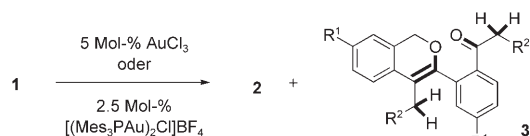
Die Produkte **2** sind sehr empfindlich und kaum lagerfähig, was die Ausbeuten verringerte. Tabelle 2 zeigt, dass der Katalysator AuCl₃ zunächst erhaltenes **2** bei der Aufarbeitung zu merklich zersetzt (**2a** und **2c**) oder einen geringen Umsatz bewirkt (**2b**, 55 % des Substrats wurden zurückgewonnen), während Gold(I)-Katalysatoren^[8] zu guten Umsätzen und Ausbeuten führen, wenn der Substituent R sterisch abschirmend wirkt (**2b** und **2c**, aber nicht **2a**).

Mit Substraten, die zusätzliche nucleophile Gruppen wie Ester- oder Amidfunktionen tragen (**1g–k**), wurde mit dem Gold(I)- wie mit dem Gold(III)-Katalysator nicht nur das Produkt **2**, sondern auch das unerwartete Dimer **3** erhalten (Tabelle 2). Die acht (!) in dieser bislang unbekannten Dimerisierung neu gebildeten Bindungen sind fett gezeichnet (Schema 2).

Die Strukturaufklärung des Produkts **3** erwies sich als schwierig, und der Versuch, Einkristalle zu erhalten, scheiterte selbst für die Nitroarylverbindung **3k**. Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass **3** ein Dimer des Substrats **1** ist. Durch eine Kombination aus ¹H-NMR-, ¹³C-

Tabelle 2: Umwandlung von Substraten **1** in **2** und das Dimer **3**.

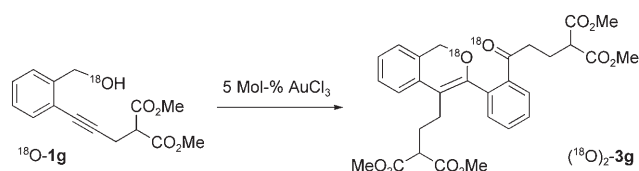
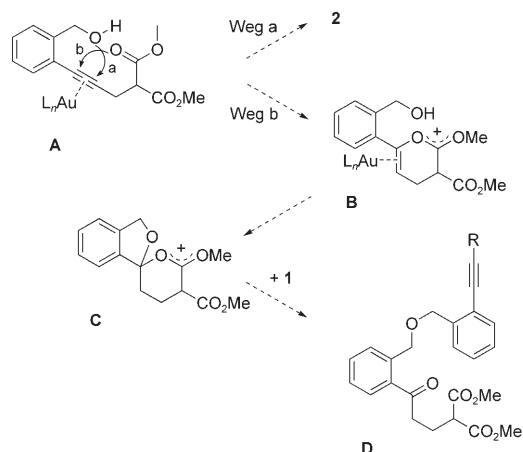
1	Katalysator	Ausbeute an 2 [%]	Ausbeute an 3 [%]
1g R ¹ = H, R ² = CH ₂ CH(CO ₂ Me) ₂	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	20 36	78 35
1h R ¹ = H, R ² = CH ₂ C(Me)(CO ₂ Me) ₂	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	32 37	29 33
1i R ¹ = H, R ² = CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	37 48	56 37
1j R ¹ = H, R ² = CH ₂ CH ₂ CONMe ₂	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	16 39	73 –
1k R ¹ = NO ₂ , R ² = CH ₂ CH ₂ CONMe ₂	AuCl ₃ [(Mes ₃ PAu) ₂ Cl]BF ₄	21 34	26 –


Schema 2. Mit **1g–k** wurde eine neuartige Dimerisierung beobachtet.

NMR-, H,H-COSY- und HMBC-Spektren war schließlich eine zweifelsfreie Zuordnung möglich.^[9] Die gute Löslichkeit, die eine Kristallisation von **3** verhinderte, wurde letztlich zur Aufnahme eines INADEQUATE-Spektrums einer konzentrierten Lösung von **3g** genutzt, das die Zuordnung bestätigte. Am auffälligsten sind die Umwandlung einer Arylalkinyl-Gruppe in ein Arylketon und die beiden neuen C-C-Bindungen zu einer Benzylposition; letztere können nur durch eine Aktivierung der benzylichen C-H-Bindung durch den Goldkatalysator erklärt werden. Die Dimere unterscheiden sich von den Produkten, die Echavarren und Nevado in Silber(I)-katalysierten Reaktionen erhielten.^[10] Auch Radikalreaktionen ähnlich zu Z. Li und C.-J. Li verwandten Arbeiten^[11] konnten ausgeschlossen werden, denn unsere Umsetzungen liefen bereitwillig auch in Gegenwart des Radikallinhibitors BHT (Di(*tert*-butyl)hydroxytoluol) ab.

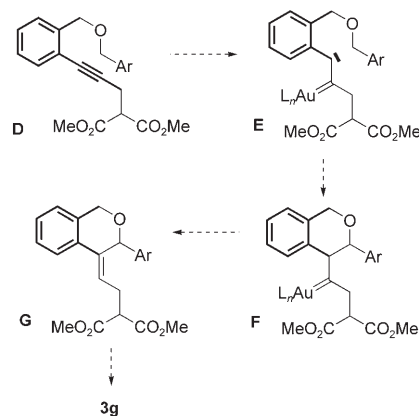
Ein Isotopenmarkierungsexperiment bewies für ¹⁸O-**1g** eine intramolekulare Sauerstoffverschiebung. Im Massenspektrum erschien der Molekülpeak von (¹⁸O)₂-**3g** als Basispeak, alle ¹⁸O-Atome der beiden Substratmoleküle wurden also in das Dimer eingebaut (Schema 3).

Ein mechanistischer Vorschlag für die Bildung von **3** muss berücksichtigen, dass das Dimer nur in Gegenwart zusätzlicher nucleophiler Gruppen entsteht. Nach Koordination des Alkins an den Goldkatalysator (Schema 4, Zwischenstufe **A**)^[12] kann entweder die Hydroxygruppe (Weg a) oder die zweite nucleophile Gruppe angreifen (Weg b). Die letztgenannte Konkurrenzreaktion ist umso effizienter, je nucleophil


Schema 3. Intramolekulare Wanderung des Sauerstoffatoms des Benzylalkohols.

Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung der Etherbrücke zwischen den beiden Substrateinheiten und den intramolekularen Sauerstofftransfer.

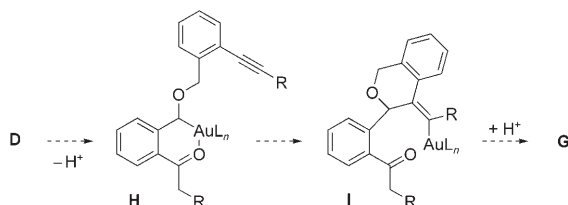
philer die Gruppe ist (im Amid **1j** besser als im Ester **1i**) oder je mehr dieser Gruppen vorhanden sind. (Eine Estergruppe in **1i** ist weniger effektiv als zwei Estergruppen in **1g**.) Die Regioselektivität dieser konkurrierenden Reaktionen wäre verschieden: Der nucleophile Angriff der Carbonylgruppe und eine darauf folgende Protodemetallierung würden zum Olefinkomplex **B** führen, der dann durch eine intramolekulare Addition der Hydroxygruppe das Intermediat **C** liefern kann, das ein aktiviertes Derivat des Benzylalkohols darstellt. Der Angriff eines zweiten Moleküls **1** würde dann die Dibenzylether-Bindung und den intramolekularen Sauerstofftransfer von der Benzylposition in das Keton erklären.

Die Zwischenstufe **D** könnte auch am Alkin wieder an eine Goldspezies koordinieren (Schema 5); das dabei ent-


Schema 5. Möglicher Weg von **D** zu **3g**.

stehende Carbenoid **E**^[10,13,14] könnte dann in die benzyliche C-H-Bindung inserieren^[15] und so **F** bilden. Eine Wanderung des benzylichen Wasserstoffatoms würde zum Olefin **G** führen, und eine Verschiebung der Doppelbindung würde anschließend das erweiterte konjugierte System von **3g** ergeben.^[16]

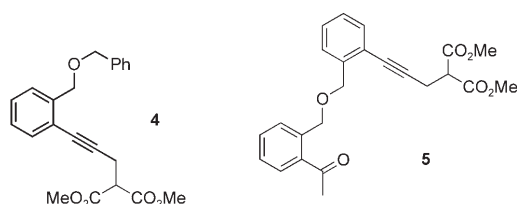
Ein zweiter denkbarer Mechanismus für die Reaktion von **D** zu **3g** könnte über die elektrophile C-H-Aktivierung verlaufen (Schema 6).^[6] Eventuell wirkt die Carbonylgruppe in



Schema 6. Alternativroute von **D** zu **G**.

H als zusätzlicher aktivierender Ligand bei der Insertion des Alkins zu **I** mit anschließender Protodemetallierung zu **G** (dann wie oben beschrieben). Kürzlich haben Li et al. eine ähnliche Mitwirkung (Chelatbildung) einer benachbarten phenolischen Hydroxygruppe bei der C-H-Aktivierung einer Formylgruppe vorgeschlagen.^[17]

Kontrolllexperimente mit den Substraten **4** und **5**, die Unterstrukturen von **D** darstellen, führten auch in Gegenwart



von **1g** zu keiner Umsetzung. (Dabei reagierte **1g** wie gewohnt, was eine katalytische Aktivität einer intermediär gebildeten, sich vom Präkatalysator unterscheidenden, Goldspezies für **4** und **5** ausschließt.) Dies belegt die Bedeutung der zusätzlichen koordinierenden Gruppen, die nicht nur im ersten Schritt als nucleophile Gruppe (**A** nach **B**), sondern auch als zusätzlich chelatisierende Liganden mitzuwirken scheinen.

Ein entscheidender Hinweis auf den Reaktionsmechanismus wurde dann bei Versuchen erhalten, einen [(Mes₃P)AuX]-Katalysator aus Aceton umzukristallisieren. Dabei lag die Carbonylverbindung in hoher Konzentration vor, und eine direkte α -Aurierung wurde beobachtet.^[18] Einkristalle von [(Mes₃P)AuCH₂COCH₃] für eine Kristallstrukturanalyse wurden erhalten (Abbildung 1).^[19] In der Röntgen-Kristallstrukturanalyse war die Unterscheidung zwischen einem Acetat und einem Acetonenolat nicht möglich, aber die im Positivenmodus gemessenen ESI-Massenspektren der Kristalle zeigen klar das protonierte Molekül bei m/z 643 (Acetat würde zu m/z 645 führen) und

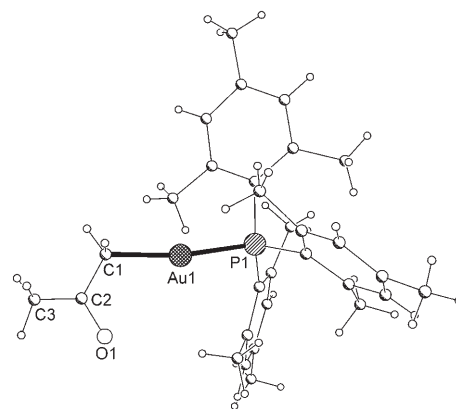
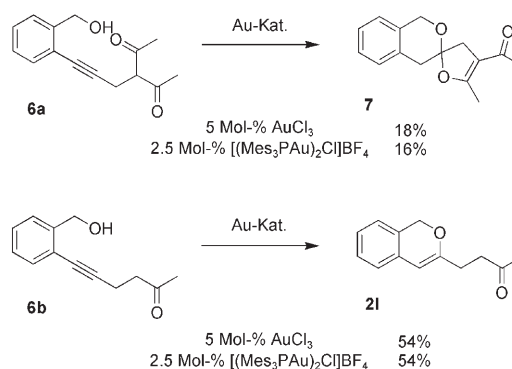


Abbildung 1. Struktur von [(Mes₃P)AuCH₂COCH₃] im Festkörper.

seine Fragmentierung durch Verlust von C₃H₆O (58) zu 585 (Essigsäure würde zu einem Massenverlust von 60 und nicht 58 führen). Da in **D** eine vinyloge α -Position eines Ketons vorliegt, verknüpft die Beobachtung der direkten Aurierung von Aceton (die aufgrund der mikroskopischen Reversibilität tatsächlich der Protodemetallierung entspricht, dem letzten Schritt in vielen goldkatalysierten Reaktionen)^[2b] die Reaktivität von **1** mit der Ito-Sawamura-Hayashi-Aldolreaktion.^[20] Wegen der Mitwirkung der Carbonylgruppe des Ketons in **D** und der chelatisierenden Ester- oder Amidgruppen wird keine zusätzliche Base benötigt.

Die Bedeutung dieser chelatisierenden Gruppen wird auch durch die Substrate **6a** und **6b** unterstrichen, die Keto- und Estergruppen als weniger nucleophile Carbonylgruppen enthalten (im Vergleich zu Estern und Amiden in **1g-k**). Mit dem β -Diketon **6a** wurde das Spiroketal **7** isoliert,^[21] mit **6b** nur das Isochromen-Derivat **2l** (Schema 7). In beiden Fällen wurden keine zu **3** verwandten Dimere beobachtet.



Schema 7. Mit Ketogruppen in der Seitenkette erhaltene Produkte.

Insgesamt zeigt die unerwartete Reaktion von **1** zu **3**, dass eine C-H-Aktivierung stattfinden muss, und dies wird durch den experimentellen Nachweis einer direkten Aurierung von Aceton gestützt. Im Licht vorangegangener Berichte über C-H-Aktivierungen, die durch koordinierende Gruppen bei höheren Temperaturen unterstützt wurden,^[17] zeigt dies, dass eine durch Koordination/Chelatisierung gesteuerte goldka-

talysierte C-H-Aktivierung im Allgemeinen unter sehr milden Bedingungen ablaufen sollte. In zukünftigen Arbeiten werden wir versuchen, dieses Prinzip für hoch funktionalisierte Substrate zu nutzen.

Eingegangen am 6. April 2007

Online veröffentlicht am 10. Juli 2007

Stichwörter: Alkine · C-H-Aktivierung · Gold · Heterocyclen · Homogene Katalyse

- [1] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4407–4409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698–1712; b) G. Dyker, *Handbook of C–H Activation*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] a) A. S. K. Hashmi, R. Salathé, T. M. Frost, L. Schwarz, J.-H. Choi, *Appl. Catal. A* **2005**, *291*, 238–246; allgemeine Übersichten zur Goldkatalyse: b) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; c) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391.
- [3] a) 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; b) G. Dyker, E. Muth, A. S. K. Hashmi, L. Ding, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1247–1252; c) A. S. K. Hashmi, L. Grundl, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6231–6236.
- [4] Z. Shi, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13596–13597.
- [5] R.-V. Nguyen, X.-Q. Yao, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 673–675.
- [6] R. Periana, C. J. Jones, D. Taube, V. Ziatdinov, R. Nielsen, J. Oxgaard, W. Goddard III, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4726–4729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4626–4629.
- [7] a) N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650–12651; b) G. Dyker, D. Hildebrandt, J. Liu, K. Merz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4536–4538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4399–4402.
- [8] A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, E. Kurpejovic, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709–713.
- [9] Eine detaillierte Diskussion findet sich in den Hintergrundinformationen.
- [10] C. Nevado, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3155–3164.
- [11] Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3672–3673.
- [12] A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3–9.
- [13] S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 206–209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200–203.
- [14] C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2380–2386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328–2334.
- [15] M. R. Frutos, T. R. Belderrain, P. de Frémont, N. M. Scott, S. P. Nolan, M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5418–5422; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284–5288.
- [16] Verwandte Isomerisierungen: A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, E. Kurpejovic, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709–713.
- [17] R. Skouta, C.-J. Li, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1135–1137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1117–1119.
- [18] Eine frühere direkte Auryierung von Aceton in Gegenwart der Base Ag₂O: A. N. Nesmeyanov, K. I. Grandberg, V. P. Dyadchenko, D. A. Lemenovskii, E. G. Perevalova, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1974**, 1206–1212; CAN 81:49772.
- [19] CCDC-638472 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.
- [20] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406.
- [21] Vergleichbares: a) X. Li, A. R. Chianese, T. Vogel, R. H. Crabtree, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5437–5440; b) A. Arcadi, S. Di Giuseppe, F. Marinelli, E. Rossi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 443–446; verwandte Cyclisierungen von β -Dicarbonylverbindungen und Alkinen: c) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5464–5466; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352.