

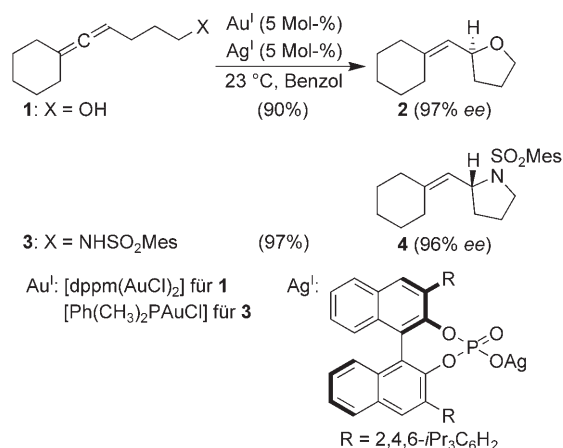
# Verknüpfung der Konzepte: duale Katalyse mit carbophilen Lewis-Säuren\*\*

Alexander Duschek und Stefan F. Kirsch\*

C-C-Kupplungen · Duale Katalyse · Gold ·  
Homogene Katalyse · Lewis-Säuren

Edelmetallkomplexe sind als „ $\pi$ -Säuren“ (nach der Definition von Fürstner und Davies)<sup>[1]</sup> leistungsfähige Katalysatoren für den Aufbau von C-C- und C-Heteroatom-Bindungen. In aller Regel beruht ihr präparativer Wert auf der anfänglichen Komplexbildung einer C-C-Mehrfachbindung und der dadurch erreichten Aktivierung des  $\pi$ -Systems für einen inter- oder intramolekularen nucleophilen Angriff.<sup>[2]</sup> Durch die Wahl geeigneter Substrate oder Reaktionspartner gelingt es oft, Transformationen zu lenken, in deren Verlauf ein äußerst hoher Grad an Komplexität geschaffen wird.<sup>[3]</sup> Gleichzeitig nimmt der Übergangsmetall-Homogenkatalysator eine Rolle ein, die über die eines einfachen Äquivalents für ein Proton deutlich hinausgeht.<sup>[1,4]</sup>

Im vergangenen Jahrzehnt wurde eine große Zahl an präparativ einfachen Reaktionen entwickelt, in denen carbophile Lewis-Säuren in der ersten Stufe eine C-C-Mehrfachbindung aktivieren. In derartigen Umsetzungen hängt die gewünschte Aktivität der Edelmetallkatalysatoren zumeist weder von Additiven noch von Cokatalysatoren ab. Eine Ausnahme bilden in diesem Zusammenhang lösliche Silbersalze, deren Zusatz zu erhöhter Reaktivität führen kann, indem durch Anionenaustausch kationische Metallspezies erzeugt werden (z. B.:  $[\text{LAuX}] + \text{Ag}^+ \rightarrow [\text{LAu}]^+ + \text{Y}^- + \text{AgX}$ ). Obwohl die Aktivierung mit Silbersalzen meist in situ erfolgt, kann man nur bedingt von einem Cokatalysator sprechen. Dies liegt vor allem daran, dass die Bedeutung der Silbersalze doch hauptsächlich auf der Bildung von unlöslichen Silberhalogeniden beruht. Der direkte Einfluss des Gegenions auf den Ausgang der Reaktion ist hingegen nur schwer zu bestimmen. Umso bemerkenswerter ist die asymmetrische Cyclisierung, die von Toste und Mitarbeitern 2007 beschrieben wurde (Schema 1).<sup>[5]</sup> Hierbei wurde das Konzept der goldkatalysierten  $\pi$ -Aktivierung mit einer Strategie verknüpft, die chirale Ionenpaare zur asymmetrischen Reaktionsführung verwendet. Anders als bei der klassischen Me-



**Schema 1.** Übergangsmetallkatalyse mit chiralen Anionen. Mes = Methyl, dppm = Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>.

tallkatalyse, die den Einsatz von chiralen, an das Metallzentrum gebundenen Liganden vorsieht, beruht die asymmetrische Induktion nun ausschließlich auf dem chiralen Gegenion.<sup>[6]</sup> Eine erste Anwendung fand dieses Konzept sowohl bei der intramolekularen Hydroalkoxylierung von Allenen (1 → 2) als auch bei der entsprechenden Hydroaminierung (3 → 4), die beide mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten katalysiert wurden. Der kationische Gold(I)-Katalysator wurde in situ aus einem achiralen Phosphingoldchlorid und einem chiralen Silberphosphat gebildet. Als unpolares Lösungsmittel war Benzol besonders geeignet, um einen hohen Grad an Enantioinduktion zu gewährleisten. Es ist zu erwarten, dass sich dieses Konzept auf weitere Reaktionen, die durch  $\pi$ -Säuren katalysiert sind, ausweiten lässt. Die Anionen sind hierbei sicherlich nicht auf chirale Phosphate limitiert.

Neuerdings wurden vermehrt Strategien entwickelt, die das Konzept der mittlerweile gut etablierten  $\pi$ -Aktivierung durch carbophile Lewis-Säuren<sup>[1–4]</sup> mit anderen Katalysekonzepten verknüpfen. Die Überlegung ist einfach: Verwendet man zusätzlich zu den  $\pi$ -Säuren geeignete Cokatalysatoren, können sich womöglich Reaktivitäten erzeugen lassen, die durch den alleinigen Einsatz des  $\pi$ -Säurekatalysators so nicht erreichbar wären. Besonders herauszustellen ist in diesem Zusammenhang, dass die Chemo- und Regioselectivität für C-C-Mehrfachbindungen sowie die Tolerierung zahlreicher funktioneller Gruppen es prinzipiell ermöglichen sollte, derartige  $\pi$ -Säuren in Kombination mit verschiedenen Organokataly-

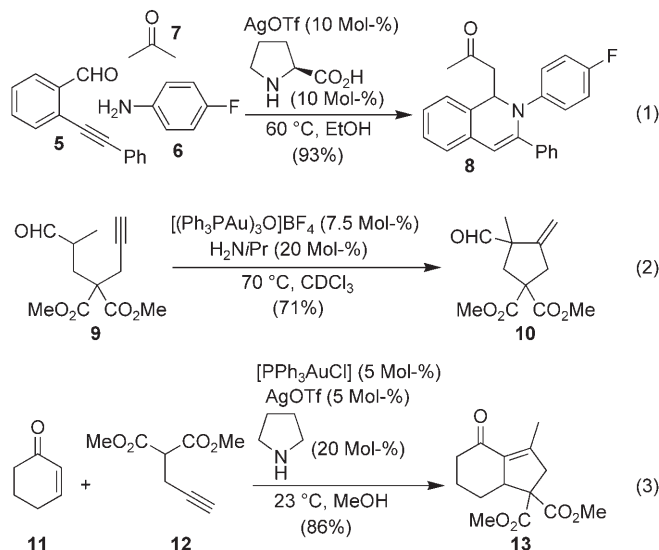
[\*] A. Duschek, Dr. S. F. Kirsch

Department Chemie  
Technische Universität München, Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2891-3315  
E-Mail: stefan.kirsch@ch.tum.de

[\*\*] Die Forschung an der Technischen Universität München wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie und die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Wir danken Prof. Thorsten Bach und seiner Arbeitsgruppe für die Unterstützung.

satoren oder (Übergangs-)Metallkomplexen als Cokatalysatoren einzusetzen.<sup>[7]</sup>

Eine Strategie kombiniert die elektrophile Aktivierung eines  $\pi$ -Systems durch Koordination von Übergangsmetallkatalysatoren mit der nucleophilen Aktivierung durch einen geeigneten Organokatalysator. So gelang es, in einer Mehrkomponentenreaktion 1,2-Dihydroisochinoline wie **8** aus 2-Alkynylbenzaldehyden, primären Aminen und enolisierbaren Ketonen zu erhalten, wobei AgOTf als Lewis-Säure- und Prolin als Lewis-Base-Katalysator eingesetzt wurden [Gl. (1) in Schema 2].<sup>[8a]</sup> Es war geplant, dass Prolin dem Prinzip einer

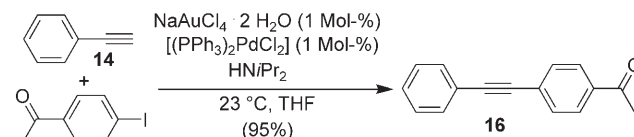


**Schema 2.** Kombination von  $\pi$ -Aktivierung mit Enaminkatalyse.

Enaminkatalyse folgend die Carbonylkomponente aktiviert. Allerdings ist die genaue Rolle von Prolin (oder anderen sekundären Aminen) als Cokatalysator bei dieser Reaktion unklar, da die Verwendung chiraler Organokatalysatoren stets zur Bildung eines Racemats führte. Ein konzeptionell ähnlicher Ansatz ermöglicht die direkte Cyclisierung von Formylalkinen wie **9** durch eine Kombination aus Goldkatalyse und Enaminkatalyse [Gl. (2) in Schema 2].<sup>[8b]</sup> Diese Reaktionskaskade kann zudem noch dadurch ausgebaut werden, dass die zur Cyclisierung benötigte Spezies durch zusätzliche Iminiumkatalyse direkt aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen **11** und Malonaten **12** erhalten werden kann [Gl. (3) in Schema 2].<sup>[8c]</sup> Während die Umsetzung von nichtaktivierten Alkinen mit zuvor gebildeten Enoläquivalenten wie Silylenolthern sowie mit aktivierten Methylenverbindungen wie Malonaten und  $\beta$ -Ketoestern bereits durch  $\pi$ -Säuren katalysiert wird,<sup>[9]</sup> reagieren weniger leicht enolisierbare Carbonylverbindungen (wie in den Umsetzungen **9**→**10** und **11**→**13**) meist nur in Gegenwart eines Amins als Cokatalysator unter C-C-Bindungsbildung. Doch auch für diese Reaktionen ist nicht abschließend bewiesen, ob tatsächlich die katalytische Generierung eines Enamins zur Cyclisierung durch einen nucleophilen Angriff auf das komplexierte Alkin führt. Alternativ könnte in Gegenwart der Aminbase zunächst ein Goldenolat gebildet werden. Ungeachtet der mechanistischen Unklarheiten verbirgt sich in der Verknüpfung der klassischen Übergangsmetallkatalyse mit den Konzepten der

Organokatalyse ein Potenzial,<sup>[10]</sup> das besonders im Bereich der Edelmetallkomplexe, die sich durch ihre Chemoselektivität für  $\pi$ -Systeme auszeichnen, noch vielfältige Entwicklungen erwarten lässt.<sup>[11]</sup>

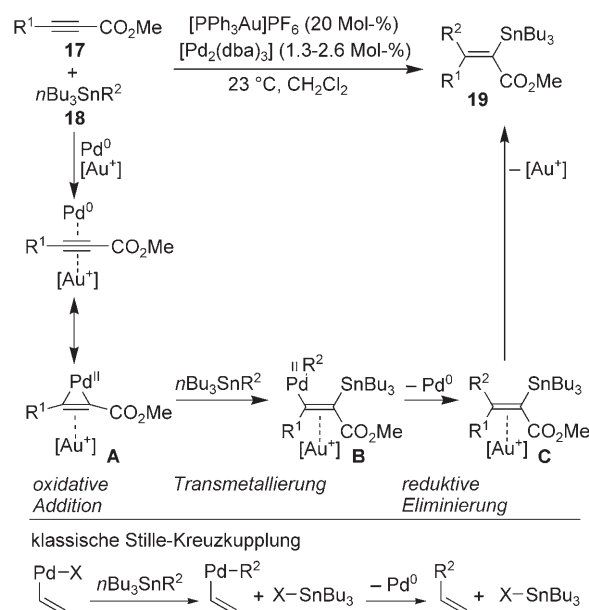
Erst kürzlich wurde der Nutzen von Goldkomplexen als Cokatalysatoren für palladiumkatalysierte Kupplungen erkannt. Laguna und Mitarbeiter konnten zeigen, dass anstelle des klassischen Cokatalysators auf Kupferbasis auch verschiedene Gold(I)- und Gold(III)-Komplexe in Sonogashira-Kreuzkupplungen von Phenylacetylen mit Arylhalogeniden eingesetzt werden können (Schema 3).<sup>[12]</sup> Zwar ist CuI den



**Schema 3.** Goldkomplexe als Cokatalysatoren in Sonogashira-Kupplungen.

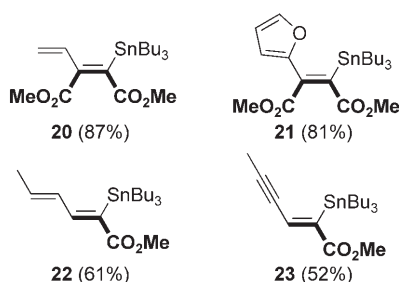
eingesetzten Goldkomplexen als Cokatalysator in THF überlegen, dennoch zeigt sich in diesen Studien ein noch nicht ausgeschöpftes Potenzial von katalytisch gebildeten Organogoldverbindungen als Transmetallierungsagentien in palladiumkatalysierten Kupplungen.

Blum und Mitarbeiter haben ein faszinierendes Konzept entwickelt, demzufolge eine palladiumkatalysierte Stille-Kupplung auch ohne ein Organohalogenid auskommen kann (Schema 4).<sup>[13]</sup> Als Partner für die oxidative Addition dient stattdessen ein einfaches Alkin, das nach Koordination eines als Cokatalysator fungierenden Goldkomplexes für eine nucleophile Addition durch die Palladium(0)-Spezies aktiviert wird. Es wird angenommen, dass so das  $\pi$ -System des Alkins in eine Spezies **A** überführt wird, die Palladium-Kohlenstoff-Bindungen mit einem signifikanten  $\sigma$ -Bindungscharakter aufweist.<sup>[14]</sup> In Gegenwart von Vinylstannanen erfolgt die Transmetallierung, wodurch sowohl ein Vinyltrans-



**Schema 4.** Goldkomplexe als Cokatalysatoren in Stille-Kupplungen.

fer auf Palladium als auch eine Übertragung des Zinnfragmentes auf das entstehende Olefin stattfindet (Bildung von **B**). Die Produktbildung würde sich durch eine abschließende reduktive Eliminierung erklären. Zwar kann der diskutierte Mechanismus nur als hypothetisch angesehen werden, allerdings zeigt diese Reaktion doch eindrucksvoll, dass durch Verwendung eines Dimetall-Katalysatorsystems,<sup>[15]</sup> in diesem Fall bestehend aus einem Pd<sup>0</sup>-Nucleophil und einer Au<sup>I</sup>-Lewis-Säure, eine einzigartige Reaktivität erhalten werden kann. Weder in Abwesenheit des Goldkomplexes noch in Abwesenheit des Palladiumkomplexes wurde die entsprechende Bildung der hochsubstituierten Olefine beobachtet. Weniger alkinophile Lewis-Säuren waren dem kationischen Goldkomplex [(Ph<sub>3</sub>P)Au]<sup>+</sup> als Cokatalysator deutlich unterlegen. Die in Schema 5 gezeigten hochsubstituierten Olefine



**Schema 5.** Substituierte Olefine als Produkte der Stille-Reaktion nach Blum et al. Bestandteile aus dem Alkin sind fett gedruckt.

wurden ausschließlich als Produkte einer *syn*-Addition erhalten. Außer sp<sup>2</sup>-hybridisierten Stannanen wurden auch sp<sup>3</sup>-hybridisierte Stannane unter den Reaktionsbedingungen umgesetzt. Von präparativer Bedeutung ist, dass die als Produkt anfallenden Vinylstannane unter den Reaktionsbedingungen (wahrscheinlich wegen ihres großen sterischen Anspruchs) nicht weiterreagieren. Allerdings gelingt eine anschließende Stille-Kupplung des Rohproduktes mit Aryliodiden unter forcierten Bedingungen [5 Mol-% [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], 20 Mol-% P(2-Furyl)<sub>3</sub>, CuI, CsF, 1-Methyl-2-pyrrolidinon]. Es sollte angemerkt werden, dass derzeit nur Alkine eingesetzt wurden, die mindestens einen Akzeptorsubstituenten tragen. Sollte der postulierte Mechanismus vom Prinzip her zutreffen, kann man erhoffen, dass durch Variationen in der carbophilen Lewis-Säure und im nucleophilen Palladiumkatalysator auch donorsubstituierte Acetylene als Reaktionspartner zur Verfügung stehen werden. Mindestens ebenso interessant ist die Frage, inwieweit Blum und Mitarbeiter die Au<sup>I</sup>- und Pd<sup>0</sup>-aktivierten  $\pi$ -Systeme in anderen C-C-verknüpfenden Reaktionen umsetzen können. Zur weiteren Funktionalisierung bieten sich hier vor allem die Suzuki-Kupplung und die Heck-Reaktion an.

Während sich das Gebiet der durch Edelmetall- $\pi$ -Säuren katalysierten Reaktionen rasant entwickelt, lohnt es sich, auch einen Blick auf andere Katalysekonzepte zu werfen. In jüngster Zeit wurden einige vielversprechende Arbeiten vorgestellt, die die klassische  $\pi$ -Aktivierung als Teil einer dualen Katalyse mit Prinzipien der Organokatalyse und besonders der Palladiumkatalyse verknüpfen. Die bisher beschriebenen Reaktionen sind sicherlich noch zu vereinzelt

und mechanistisch nicht ausreichend abgeklärt, um als allgemein anwendbar zu gelten. Dennoch erwarten wir für die nächsten Jahre eine stetige Entwicklung neuer Strategien, die die Vorteile von  $\pi$ -Säuren nutzen und gleichzeitig eine zusätzliche katalytische Komponente erfordern. Derartige Kombinationen lassen auf grundlegend neue Reaktionen hoffen, wie am Beispiel der von Blum und Mitarbeitern entwickelten C-C-Verknüpfung gezeigt wurde.

Online veröffentlicht am 9. Juli 2008

- [1] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.
- [2] Neuere Übersichten: a) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180; b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333; c) Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817; d) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896; e) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387.
- [3] a) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2208; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178; b) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750; c) B. Crone, S. F. Kirsch, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3514; d) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271.
- [4] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.
- [5] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496.
- [6] Eine ähnliche Strategie im Bereich der Alkinylierung: M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903.
- [7] Bereits 1986 haben Ito et al. einen difunktionalen Goldkatalysator beschrieben, der als klassische Lewis-Säure wie auch als Brønsted-Base wirkt und dadurch eine asymmetrische Aldolreaktion katalysiert. Eine  $\pi$ -Aktivierung erfolgt bei dieser Reaktion nicht: Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.
- [8] a) Q. Ding, J. Wu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4959; b) J. T. Binder, B. Crone, T. T. Haug, H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025; c) T. Yang, A. Ferrali, L. Campbell, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2008**, 2923.
- [9] Ausgewählte Beispiele: a) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526; b) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991; c) C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627.
- [10] a) I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952; b) F. Bihelovic, R. Matovic, B. Vulovic, R. N. Saicic, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063; c) S. Chercheja, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1897; d) B. G. Jellrichs, J.-R. Kong, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758.
- [11] Übersicht zu dualer Aktivierung: a) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566; b) T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393.
- [12] L. A. Jones, S. Sanz, M. Laguna, *Catal. Today* **2007**, *122*, 403.
- [13] Y. Shi, S. M. Peterson, W. W. Haberaecker III, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2168.
- [14] Ein verwandter Pt<sup>0</sup>/Yb<sup>III</sup>-Komplex wurde strukturell charakterisiert: C. J. Burns, R. A. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 915.
- [15] E. K. van den Beuken, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985.