

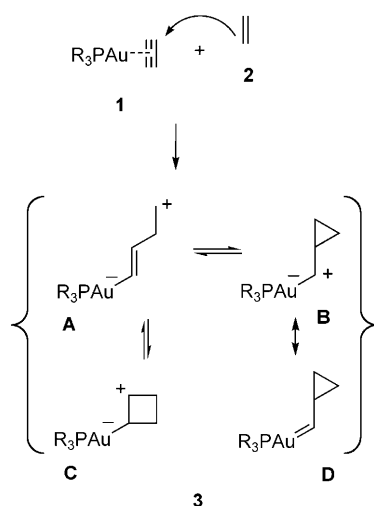
„High Noon“ in der Gold-Katalyse: Carben versus Carbokation

A. Stephen K. Hashmi*

Carbene · Carbokationen · Gold · Homogene Katalyse ·
Reaktive Zwischenstufen

In den letzten acht Jahren hat sich die homogene Katalyse organischer Reaktionen durch Goldkomplexe zu einer äußerst nützlichen Methode in der organischen Synthese entwickelt.^[1] Die präparativen Vorteile dieser Reaktionen liegen auf der Hand,^[2] ihr Mechanismus ist jedoch oft unklar. Isotopenmarkierungsstudien,^[3] die Bestimmung von Nebenprodukten,^[4] In-situ-Spektroskopie/Spektrometrie,^[3c,5] das Abfangen von Zwischenstufen^[5b,6] und quantenchemische Rechnungen^[4a,7] haben mittlerweile ein relativ gutes Bild mehrerer Reaktionspfade ergeben, allerdings wird noch immer die elektronische Struktur einer entscheidenden Zwischenstufe vieler Reaktionen diskutiert. Ein große Zahl goldkatalysierter Reaktionen, besonders Cycloisomerisierungen von Eninen,^[8] verläuft ausgehend von einem elektrophilen Angriff eines Gold-Alkin-Komplexes **1** auf ein Alken **2**, der zur Zwischenstufe **3** führt (Schema 1).

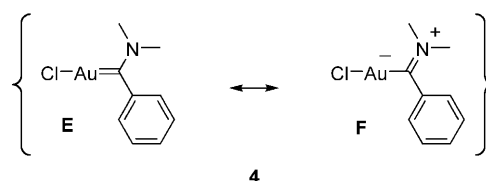
Fürstner und Morency schlagen nun vor, dass von den verschiedenen mesomeren/tautomeren Formeln **A–D**, die die reale elektronische Struktur dieser Zwischenstufe **3** reprä-



Schema 1. Mesomere/tautomere Formen **A–D** der Zwischenstufe **3**.

sentieren und an ein „nicht-klassisches“ Carbokation erinnern, das Carbokation **A** die wichtigste ist und dass daher die weitverbreitete^[8] Beschreibung als Carbenoid **D** irreführend ist.^[9]

Die Kristallstrukturanalyse eines Chlorido-Gold-„Carben“-Komplexes **4** aus dem Jahr 1982 stützt diesen Vorschlag.^[10] Diese Analyse ergab eine für Au–C(sp²)-Einfachbindungen typische Au–C-Bindungslänge, während die C–N-Bindungslänge sogar kürzer als eine typische Imin-Doppelbindung ist! Somit liefert nicht das Fischer-Gold-„Carben“ **E**, sondern das mesomere Iminiumion **F** eine realistische Beschreibung der elektronischen Struktur von **4** (Schema 2).



Schema 2. Mesomere Formen **E** und **F** eines Fischer-Gold-„Carbens“.

Da die meisten Zwischenstufen der Katalysereaktionen keine anionischen Chloridoliganden, sondern neutrale Phosphanliganden tragen, kann der stabile Komplex **4** nicht direkt mit den Intermediaten eines Katalysekreislaufts verglichen werden (z. B. ist {AuPR₃}⁺ ein kationisches Fragment, {AuCl} ein neutrales). Auf den ersten Blick könnte man nun sogar vermuten, dass diese Diskussion über den Beitrag verschiedener mesomere/tautomere Formen nur semantischer Natur ist und eventuell für Theoretiker, nicht aber für präparativ arbeitende Chemiker relevant ist. Wie Fürstner und Morency erwähnen, können typische Reaktionen, die üblicherweise als Hinweis auf Gold-Carben-Zwischenstufen gelten, z. B. der Sauerstofftransfer von einem Sulfoxid,^[11] genauso gut durch ein carbokationisches Intermediat erklärt werden und sind somit nicht geeignet, den Beitrag der zwei Formen **A** und **C** zu unterscheiden.

Wenn einerseits beide Spezies die gleichen chemischen Transformationen eingehen und andererseits eine Reihe von Reaktionen typischerweise mit einer Carbenoid-Spezies in Zusammenhang gebracht wird – z. B. Cyclopropanierungen^[6a,12] oder [1,2]-H-Verschiebungen zu Alkenen^[13] –, warum sollte man dann nicht davon ausgehen, dass die Carben-

[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>

form als Zwischenstufe vorliegt? Die Beschreibung als Carbokation wäre nur dann erforderlich, wenn experimentelle Befunde nicht ohne weiteres mit der Carben-, wohl aber mit der Carbokationform erklärt werden können.

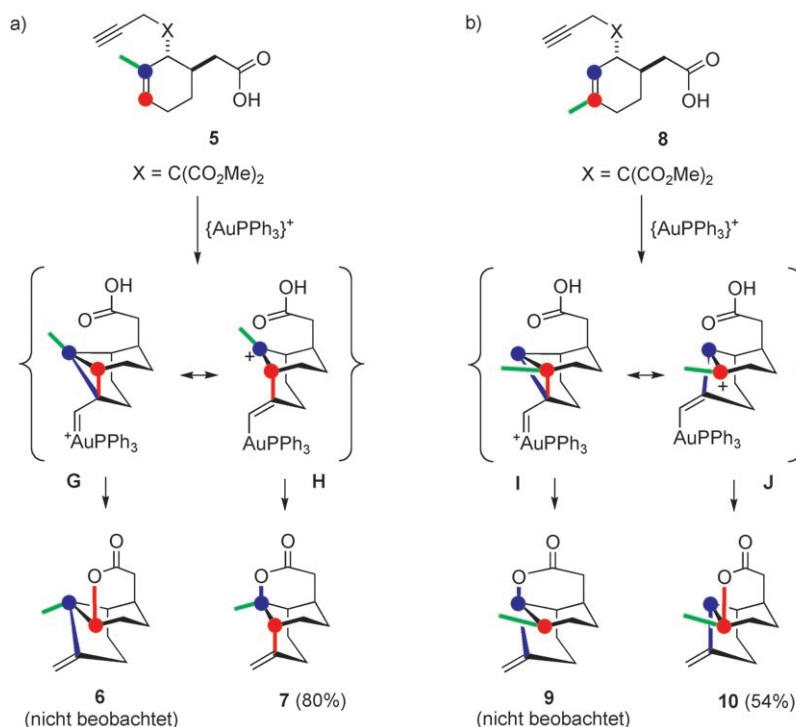
Genau solche experimentellen Befunde stellen Fürstner und Morency nun jedoch vor. In einer Serie von Experimenten zur Cycloisomerisierung von Eninen untersuchten sie den Einfluss eines simplen Methylsubstituenten (grün in Schema 3a), z.B. im Substrat **5**. Elektronisch würde der

Kohlenstoffatom (blau) von **1** das Produkt **9** gebildet werden, das aber nicht beobachtet wird. Tatsächlich entsteht **10**, in Einklang mit einem Angriff des Nucleophils am kationischen Kohlenstoffatom (rot) des Carbokations **J**.

Da die Substrate von Fürstner und Morency in keiner Weise ungewöhnlich sind, stellt sich die Frage, ob dieser Befund nicht von allgemeinerer Bedeutung ist. Man muss allerdings bedenken, dass die Methylsubstituenten nicht neutral sind: Sie stabilisieren die carbokationische Form, weshalb sich die Situation in einem ungestörten System unterscheiden könnte. Das Derivat von **5/8** ohne Methylsubstituent an der Doppelbindung liefert eine Mischung beider Produkte (Analoge von **7** und **10**) in einem Verhältnis von 60:11, die hohe Regioselektivität geht also verloren.

Die Gültigkeit dieses Konzeptes lässt sich prüfen, indem man versucht, literaturbekannte Reaktionen mit seiner Hilfe zu erklären. Bei einer Analyse der in Lit. [8] vorgestellten Reaktionen findet man mehrere Beispiele für exakt diesen Typ, darunter die Umwandlung von **11** in **12**. Im Originalbeitrag wird für die mechanistische Diskussion das Auftreten eines Cyclopropylcarbens postuliert;^[14] da aber auch hier wie im obigen Beispiel das höher substituierte Cyclopropyl-Kohlenstoffatom weniger reaktiv gegen das Nucleophil sein sollte, würde die carbokationische Form **K** leicht zur Zwischenstufe **L** führen, was die Produktbildung sehr gut erklären würde (Schema 4).

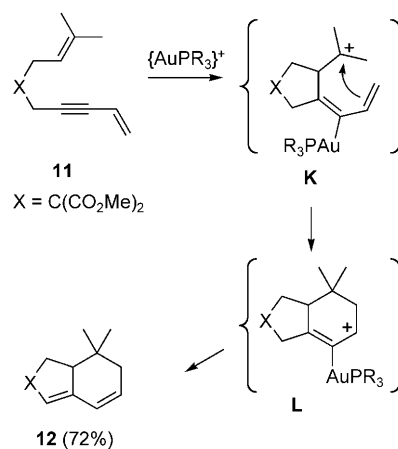
Ein weiteres, perfekt passendes Beispiel ist die Umwandlung des 1,5-Enins **13** in **14**.^[15] In diesem Fall wurde ein Gold(III)-Präkatalysator verwendet. Wieder lenkt die vinyli-sche Methylgruppe die angreifende, nucleophile Hydroxygruppe an die höher substituierte Position, was ohne weiteres durch das Auftreten der carbokationischen Zwischenstufe **M** erklärt werden kann (Schema 5).



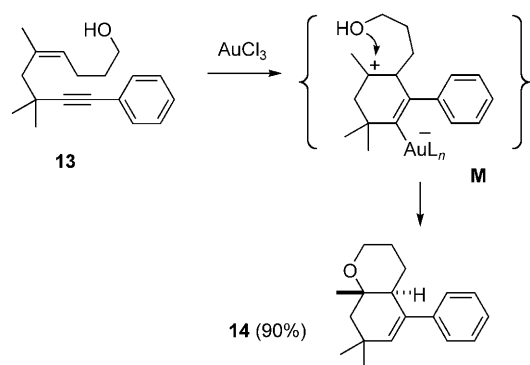
Schema 3. Ein Wechsel der Position der Methylgruppe ändert auch die Position des nucleophilen Angriffs. Details siehe Text.

Substituent die carbokationische Struktur **H** stabilisieren und somit letztlich ein Nucleophil in die Position, an der die Methylgruppe gebunden ist, lenken (blau dargestelltes Kohlenstoffatom in **H**) und so **7** liefern. Läge hingegen ein Carbenoid **G** vor, würde der Methylsubstituent den nucleophilen Angriff an das gleiche Kohlenstoffatom aus sterischen Gründen behindern; vielmehr würde man den Angriff am weniger abgeschirmten Cyclopropyl-Kohlenstoffatom (rot dargestelltes Kohlenstoffatom in **G**) unter Bildung von **6** erwarten. Das Experiment zeigte nun, dass das Nucleophil offensichtlich an der Position der Methylgruppe angreift, da ausschließlich **7** erhalten wurde. Dies kann nur durch eine klare Dominanz der carbokationischen Form **H** erklärt werden.

Die Regioselektivität ändert sich bei Verschiebung der Methylgruppe (grün in Schema 3b) an das entgegengesetzte Ende der C=C-Bindung (**8**), was den elektronischen Einfluss der Methylgruppe nochmals unterstreicht. Wiederum kann die Produktbildung kaum durch das Auftreten eines Carbenoid-Intermediats erklärt werden: Aus dem Carbenoid **I** sollte durch Angriff des Nucleophils am weniger gehinderten



Schema 4. Bildung von **12** aus **11** über die carbokationische Zwischenstufe **K**.



Schema 5. Bildung von **14** aus **13** über die carbokationische Zwischenstufe **M**.

Tatsächlich können die meisten sogar weniger verwandten Cyclisierungen von Eninen durch die Bildung carbokationischer Zwischenstufen erklärt werden. Die Zukunft wird zeigen, ob eine Reaktion gefunden werden kann, die zweifelsfrei über eine Gold-Carben-Zwischenstufe verläuft.

Insgesamt belegt die Untersuchung von Fürstner und Morency klar, dass bei vielen Reaktionen ein carbokationisches Zwischenprodukt vorherrscht. Dies ist ein äußerst wichtiger Befund, der in Zukunft bei der Formulierung mechanistischer Vorschläge berücksichtigt werden muss. Erwartungsgemäß hängt die relative Stabilität von **A–D** jedoch vom Substitutionsmuster ab, und wenn keine Kationen stabilisierenden Substituenten vorhanden sind, ist nach wie vor unklar, wie die Zwischenstufe am besten zu beschreiben ist; die Befunde lassen nur den Schluss zu, dass ohne den Methylsubstituenten die Umwandlung in Fürstners und Morencys Beispielen weniger effizient verläuft. Ob dies darauf beruht, dass das Carbokation weniger leicht zugänglich ist, oder darauf, dass eine carbenartige Zwischenstufe weniger reaktiv ist, kann noch nicht entschieden werden.

Online veröffentlicht am 5. August 2008

- [1] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4407–4409; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4237–4239; b) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3–9; c) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51–65; d) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; e) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7150–7154; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6990–6993; f) A. S. K. Hashmi, G. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; g) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403; h) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; i) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333–346; j) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.

- [2] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, DOI: 10.1039/b615629k.
- [3] Zum Beispiel: a) A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553–11554; b) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527; c) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394; d) J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798–1799; e) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050–12051.
- [4] Zum Beispiel: 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) A. S. K. Hashmi, M. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387–1389.
- [5] Zum Beispiel: a) J. Guzman, B. C. Gates, *J. Catal.* **2004**, *226*, 111–119; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölflle, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2858–2861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798–2801; c) J. Roithová, J. Hrusák, D. Schröder, H. Schwarz, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 4287–4292.
- [6] Zum Beispiel: a) K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2019–2022; b) S. López, E. Herrero-Gómez, P. Pérez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6175–6178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029–6032; c) A. S. K. Hashmi, E. Kurpejovic, M. Wölflle, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1743–1750.
- [7] Zum Beispiel: a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418; b) B. Straub, *Chem. Commun.* **2004**, 1726–1728; c) O. N. Faza, C. S. López, R. Álvarez, A. R. de Lera, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2434–2437.
- [8] a) C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2380–2386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328–2334; b) L. Zhang, J. Sun, S. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296; c) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 206–209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 200–203.
- [9] A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5108–5111; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030–5033.
- [10] U. Schubert, K. Ackermann, R. Aumann, *Cryst. Struct. Comm.* **1982**, *11*, 591–594.
- [11] C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838–5839.
- [12] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2456–2460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.
- [13] A. S. K. Hashmi, M. Wölflle, F. Ata, M. Hamzic, R. Salathé, W. Frey, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2501–2508.
- [14] C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178–6179.
- [15] Der Unterschied zwischen Gold(I)- und Gold(III)-Präkatalysatoren ist ein weiterer Diskussionspunkt; hier gibt es Hinweise auf eine In-situ-Reduktion von Gold(III): A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387–1389. Für die Phenolsynthese (einen speziellen Untertyp der Cycloisomerisierung von Eninen) ist nachgewiesen worden, dass die Aktivität von Heterogenkatalysatoren nicht auf Gold(0) beruht: S. Carretin, M. C. Blanco, A. Corma, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1283–1288.