

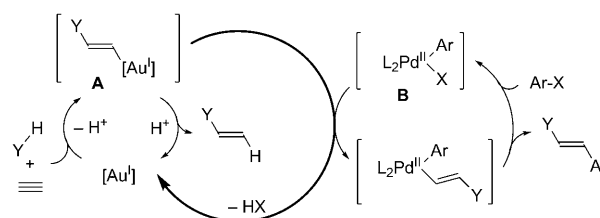
Gold trifft Palladium für Kreuzkupplungen**

A. Stephen K. Hashmi,* Christian Lothschütz, René Döpp, Matthias Rudolph, Tanuja D. Ramamurthi und Frank Rominger

Der Einsatz von Gold-Katalysatoren als hochaktive Hilfsmittel für sehr effiziente und atomökonomische Umwandlungen ist nach wie vor ein Gebiet mit exponentiellen Wachstumsraten.^[1]

Anders als bei sonstigen Übergangsmetallen scheint die signifikanteste Einschränkung von Gold-Homogenkatalysatoren die geringe Neigung von Gold zum Wechsel der Oxidationsstufe im Katalysezyklus zu sein. Die wenigen homogenen Gold-katalysierten Kupplungsreaktionen, bei denen Wechsel der Oxidationsstufe vermutet werden, erfolgen alle bei höheren Temperaturen, bei denen eine heterogene Katalyse zumindest erwogen werden sollte.^[2] Eine größere Anwendungsbreite von Gold-katalysierten Kupplungen wurde durch den Einsatz von externen stöchiometrischen Oxidationsmitteln anstelle einer Oxidation durch das Substrat erreicht.^[3,4] Bis vor kurzem konnten nur symmetrische Moleküle durch die oxidative Dimerisierung von Gold(III)-Intermediaten hergestellt werden, mittlerweile aber haben Zhang et al. über eine eindrucksvolle oxidative Kreuzkupplung mit Selectfluor als Reoxidationsreagens berichtet.^[5]

Unserer Meinung nach gibt es eine weitere Möglichkeit, um die Anwendungsbreite der homogenen Gold-Chemie zu erweitern: die Transmetallierung einer in situ generierten Organogold-Spezies **A** auf andere Übergangsmetalle wie die Palladium-Spezies **B** (Schema 1). Bei diesen Reaktionen könnten starke Oxidationsmittel vermieden werden; damit könnte die geringe Neigung der Gold-Spezies zum Oxidationsstufenwechsel als Vorteil genutzt werden, weil die orthogonale Reaktivität der beiden Metalle hochselektive Umsetzungen garantieren würde. Unsere ersten Versuche, eine doppelt katalytische Umsetzung zu erreichen, ergaben nur niedrige Ausbeuten, möglicherweise aufgrund von Ligandenaustauschprozessen zwischen den beiden Metallzentren. Daher entschieden wir uns zur Durchführung von



Schema 1. Wechsel zur Transmetallierung von Organogold-Zwischenstufen.

Transmetallierungsexperimenten, die stöchiometrische Mengen an Organogold-Verbindungen nutzen, um die Reaktionsbedingungen zu vereinfachen. Soweit wir wissen, gibt es bislang keine allgemeine Studie der Transmetallierungsfähigkeit von Organogold-Verbindungen mit katalytischen Mengen an Palladium. Bis jetzt kennt man überhaupt nur wenige Beispiele für eine Transmetallierung von Organogold-Komplexen.^[6]

Hier stellen wir eine Studie des Gold/Palladium-Systems vor, bei der stöchiometrische Mengen an Organogold-Verbindungen und katalytische Mengen an Palladium-Komplexen für Kreuzkupplungen eingesetzt werden. Unser erster Versuch zur Kreuzkupplung von Organogold-Zwischenstufen begann mit einem Test der Palladium-Katalysatoren **1–7** (Abbildung 1)^[7] in der Modellreaktion von Iodbenzol mit

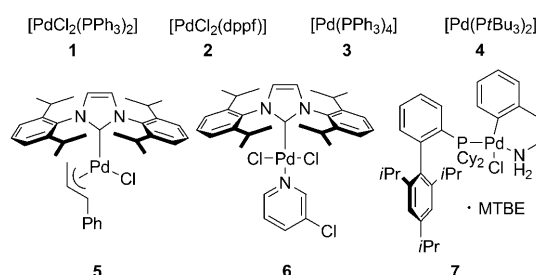


Abbildung 1. Palladium-Katalysatoren. Cy = Cyclohexyl, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, MTBE = *tert*-Butylmethylether.

Triphenylphosphanvinylgold (**8a**). Von den getesteten Katalysatoren ergab **2** den besten Umsatz (Abbildung 2). Der positive Effekt eines zweizähligen Liganden am Palladium-Zentrum beruht darauf, dass auf diese Weise ein Ligandenaustausch zwischen den beiden Metallzentren vermieden wird, da zweizählige Liganden nicht als Chelatliganden für Gold(I) mit seinem linearen Koordinationsmodus wirken. Der Wechsel zu Komplex **5** mit einem einzähligen N-heterocyclischen Carben (NHC) als Liganden ergab selbst nach

[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi, Dipl.-Chem. C. Lothschütz, Dipl.-Chem. R. Döpp, Dr. M. Rudolph, M. Sc. T. D. Ramamurthi, Dr. F. Rominger
Organisch-Chemisches Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
Fax: (+49) 6221-54-4205
E-Mail: hashmi@hashmi.de
Homepage: <http://www.hashmi.de>

[**] Diese Arbeit wurde vom Chinesisch-Deutschen Zentrum (GZ 419 (362/3)) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (HA 1932/11-1) gefördert. Wir danken Umicore AG & Co. KG für die großzügige Spende von Edelmetallsalzen. C.L. dankt für die finanzielle Unterstützung durch die Studienstiftung des deutschen Volkes e.V.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200902942> zu finden.

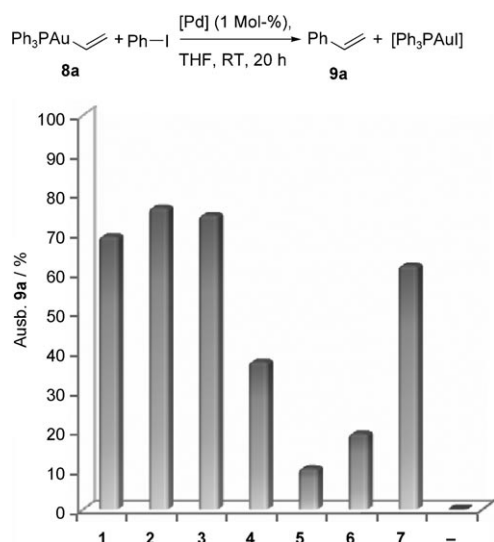


Abbildung 2. Katalysator-Testung.

mehreren Tagen nur mäßige Resultate. Die guten Ergebnisse mit den Phosphanliganden veranlassten uns, verschiedene Lösungsmittel in Kombination mit dem besten Katalysator, **2**, zu prüfen. Der Wechsel des Lösungsmittels schien die Transmetallierung allerdings nur wenig zu beeinflussen, deren Effizienz in folgender Reihenfolge abfiel: $\text{CH}_3\text{CN} \approx \text{DMF} > \text{Dioxan} \approx \text{Toluol} > \text{THF} > \text{Et}_2\text{O}$. Um mögliche Probleme durch Protodesaurierung zu vermeiden, verwendeten wir keine protischen Lösungsmittel. Zum Testen der Variabilität der Kreuzkupplung untersuchten wir unsere Prozedur mit verschiedenen Organogold-Spezies und Arylhalogeniden (Tabelle 1).

In einer Serie von Arylhalogeniden und dem Triphenylphosphanvinylgold-Komplex (Tabelle 1, Nr. 1–5) stellte sich heraus, dass der Gebrauch von elektronenreichen Substraten (Nr. 4) zu niedrigeren Ausbeuten führt, ein Hinweis darauf, dass der Schritt der oxidativen Addition geschwindigkeitsbestimmend ist. Beim Einsatz der diastereomerenreinen *trans*-Styrol-Gold-Verbindung **8b** (Nr. 6) wurde eine vollständige Erhaltung der Doppelbindungskonfiguration beobachtet. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Alkynyltriphenylphosphangold- (Nr. 7, 8) und Arylgold-Komplexen (Nr. 9–12) erhalten. Unsere Ausbeuten fielen meist niedriger, in einigen Fällen jedoch auch höher aus als diejenigen herkömmlicher Kreuzkupplungsmethoden.^[9]

Üblicherweise synthetisierten wir unsere Organogold-Verbindungen durch Transmetallierung von elektropositiven Metallen wie Lithium, Magnesium oder Bor;^[10] kürzlich konnten Hammond et al. stabile Vinylgold-Verbindungen als Produkt einer Allen-Cycloisomerisierung mit stöchiometrischen Mengen an Gold erhalten.^[11] Wir wollten diese Substrate ebenfalls testen. Wegen der beispiellosen thermischen Stabilität der verwendeten Furanone (Nr. 13–19) konnten wir diese Umsetzungen bei höheren Temperaturen durchführen. Unter diesen Bedingungen gaben sogar nichtaktivierte Arylhalogenide (Nr. 16–18) moderate bis gute Ausbeuten. Um die Anwendbarkeit der Reaktion zu demonstrieren, führten wir die Umsetzung im 2-mmol-Maßstab durch

(Nr. 15) und erreichten dabei eine noch höhere Ausbeute. Die Struktur des Produkts **9n** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt (Abbildung 3).^[8] Dieses Beispiel zeigt die Möglichkeiten unserer Prozedur auf.

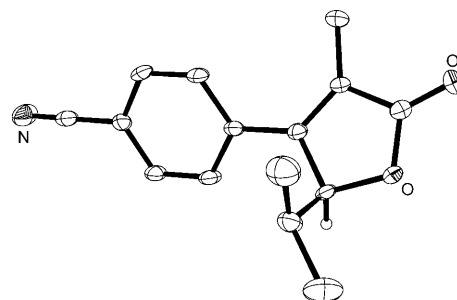
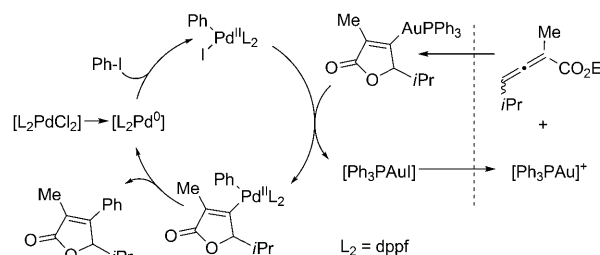


Abbildung 3. Molekülstruktur des Kupplungsprodukts **9n** im Festkörper (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

Durch Kombination der hohen Reaktivität von Gold für die Cycloisomerisierung mit seiner Transmetallierungsfähigkeit ist es möglich, komplexe organische Verbindungen herzustellen, die nur schwer auf anderem Weg zugänglich sind. Zwar benötigt diese Vorgehensweise noch stöchiometrische Mengen an Gold-Komplex, allerdings sollte die fast quantitative Rückgewinnung (>99%) der eingesetzten Gold-Menge in Form des Triphenylphosphaniodogold-Komplexes die Verwendung dieser Prozedur für präparative Anwendungen in der organischen Synthese ermöglichen. Eine Reaktivierung des Goldhalogenids mit Silbertosylat machte einen zweiten Zyklus dieser Umsetzung möglich (Schema 2).



Schema 2. Reaktionsweg und Reaktivierung von Gold(I).

Wie bei anderen Kreuzkupplungen erfolgt die In-situ-Reduktion der Pd^{II} -Präkatalysatoren vermutlich, wie in Schema 2 angedeutet, über eine zweifache Transmetallierung und nachfolgende reduktive Eliminierung. Eine Einschränkung der vorgestellten Umwandlung besteht darin, dass sie nicht für sperrige Arylhalogenide geeignet ist. Mit *o,o*-disubstituiertem Iodbenzol konnte nur die Organogold-Ausgangsverbindung zurückerhalten werden (Tabelle 1, Nr. 17).

Um den Ligandeneinfluss auf den Transmetallierungsschritt zu untersuchen, verwendeten wir auch NHCs und nichtcyclische Aminocarbene (NCACs) als Liganden in der Organogold-Verbindung (Tabelle 2). Im Fall der Mesitylverbindungen (Tabelle 2, Nr. 1, 2) ergab der konformativ flexiblere NCAC-Ligand eine moderate Ausbeute (Nr. 1), während im Fall des sterisch stärker abschirmenden NHC-Liganden

Tabelle 1: Kreuzkupplung von Organogoldverbindungen.

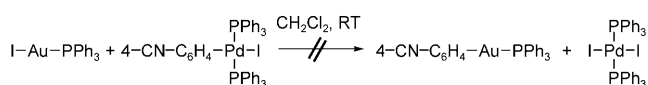
Tabelle 1: Kreuzkupplung von Organogoldverbindungen.									
$[\text{Au}]-\text{R} \quad \textbf{8} + \text{Ar}-\text{I} \xrightarrow[\text{MeCN}]{[\text{PdCl}_2(\text{dppf})] \text{ (1 Mol-\%)}} \text{Ar}-\text{R} \quad \textbf{9} + [\text{Au}]-\text{I}$									
Nr.	8, R	t [h]	Produkt	Ausb. [%]	Nr.	8, R	t [h]	Produkt	Ausb. [%]
1		24		85 ^[a]	11	8d	48		73
2	8a	24		18 ^[a]	12		24		73
3	8a	24		88 ^[a]	13		4		86
4	8a	24		39 ^[a]	14	8f	4		91 ^[c]
5 ^[f]	8a	24		50 ^[a]	15	8f	4	9n	95 ^[d]
6		24		54	16	8f	4		84
7		24		84	17	8f	72		92
8	8c	24		46	18 ^[f]	8f	72	9p	37
9		24		74	19	8f	48		0 ^[e]
10	8d	24		76 ^[b]					

[a] GC-Ausbeute, Durchschnitt zweier Umsetzungen. [b] Die Struktur von **8d** im Festkörper findet sich in den Hintergrundinformationen.^[8]
 [c] [Ph₃PAuI] wurde in 94 % Ausbeute isoliert. [d] Die Reaktion wurde im 2-mmol-Maßstab durchgeführt. 1.1 Äquiv. 4-Iodobenzonitril; 99 % [Ph₃PAuI] wurde isoliert. [e] Die Ausgangsverbindung [Ph₃PAuR] wurde zu 97 % zurückgewonnen. [f] Br statt I.

bei Raumtemperatur nur niedrige Ausbeuten erhalten wurden (Nr. 2). Es überrascht nicht, dass eine geringere sterische Abschirmung des Gold-Zentrums bessere Ausbeuten liefert (Nr. 3, 4).

Um weitere experimentelle Einblicke in die Elementarschritte des Gold/Palladium-Systems zu erhalten, nutzten wir *trans*-[Pd^{II}(4-CNC₆H₄)(PPh₃)₂(I)] als Testsystem für eine mögliche Reversibilität des Transmetallierungsschrittes

(Schema 3). Die Transmetallierung erwies sich jedoch als irreversibel, wie sich am unveränderten ³¹P-NMR-Spektrum zeigt.



Schema 3. Die Transmetallierung ist irreversibel.

Tabelle 2: Einfluss der Liganden auf die Transmetallierung.^[a]

$[\text{Au}]-\text{R} \quad \text{8} + \text{Ar}-\text{I} \xrightarrow[\text{MeCN}]{[\text{PdCl}_2(\text{dppf})] \text{ (1 Mol-\%)}} \text{Ar}-\text{R} \quad \text{9} + [\text{Au}]-\text{I}$			
Nr.	LAuR	Produkt	Ausb. [%]
1			32
2			2 ^[b]
3			82 ^[b]
4			96

[a] Reaktionszeit 24 h. [b] Ausbeute durch GC bestimmt.

Wir haben hier demonstriert, dass die Transmetallierung von Organogold(I)-Verbindungen auf Palladium eine allgemein anwendbare Methode ist. Alle untersuchten Reaktionen konnten unter sehr milden Bedingungen ohne signifikanten Lösungsmiteleinfluss durchgeführt werden. Im Unterschied zu anderen Kupplungsvorschriften erfordert unser Verfahren keine Zugabe von Additiven. Auch die bemerkenswerte Stabilität der Gold-Verbindungen ist hervorzuheben. Derzeit arbeiten wir an einer Version unserer Methode, die dank der Verwendung von Substraten, die Anionen mit geringerer Gold-Affinität als Halogenide aufweisen, katalytisch in Bezug auf beide Metallkomplexe ist, sowie an einer möglichen Transmetallierung von Organogold(III)-Verbindungen.

Eingegangen am 1. Juni 2009,
veränderte Fassung am 13. Juli 2009
Online veröffentlicht am 29. September 2009

Stichwörter: Gold · Kreuzkupplungen · Carbenliganden · Palladium · Transmetallierungen

- [1] Repräsentative Übersichten zur Gold-Katalyse: a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; b) A. Fürstner, P. W. Davis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; c) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; d) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325; e) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; f) Z. G. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265.

- [2] a) C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1558–1560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536–1538; b) P. Li, L. Wang, M. Wang, F. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946–5951; c) A. Corma, E. Gutiérrez-Puebla, M. Iglesias, A. Monge, S. Pérez-Ferreras, F. Sánchez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1899–1907.
- [3] a) A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. Beller, M. K. Tse, *Chem. Commun.* **2008**, 386–388; b) H. A. Wegner, S. Ahles, M. Neuburger, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11310–11313; c) L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884–3887.
- [4] Beispiele oxidativer Dimerisierung durch (sub)stöchiometrische Mengen an Gold: a) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387–1389; b) A. K. Sahoo, Y. Nakamura, N. Aratani, K. S. Kim, S. B. Noh, H. Shinokubo, D. Kim, A. Osuka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4141–4144.
- [5] a) G. Zhang, Y. Peng, L. Cui, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3158–3161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112–3115.
- [6] a) R. J. Cross, M. F. Davidson, A. J. McLennan, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *265*, c37–c39; b) R. J. Cross, M. F. Davidson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 411–414; c) M. Contel, M. Stol, M. A. Casado, G. P. M. van Klink, D. D. Ellis, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **2002**, *21*, 4556–4559; d) M. I. Bruce, M. E. Smith, N. N. Zaitseva, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *670*, 170–177; e) A. B. Antonova, M. I. Bruce, B. G. Ellis, M. Gaudio, P. A. Humphrey, M. Jevric, G. Melino, B. K. Nicholson, G. J. Perkins, B. W. Skelton, B. Stapleton, A. H. White, N. N. Zaitseva, *Chem. Commun.* **2004**, 960–961; f) M. Ferrer, L. Rodríguez, O. Rossell, J. C. Lima, P. Gómez-Sal, A. Martín, *Organometallics* **2004**, *23*, 5096–5099; g) M. I. Bruce, P. A. Humphrey, G. Melino, B. W. Skelton, A. H. White, N. Zaitseva, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1453–1468; h) M. Robitz, I. Bouamaed, C. Sirlin, P. A. Chase, G. van Koten, M. Pfeffer, *Organometallics* **2005**, *24*, 1756–1761; i) C.-L. Chan, K.-L. Cheung, W. H. Lam, E. C.-C. Cheng, N. Zhu, S. W.-K. Choi, V. W.-W. Yam, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 273–286; j) M. Stol, D. J. M. Snelders, H. Kooijman, A. L. Spek, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Dalton Trans.* **2007**, 2589–2593; k) L. A. Jones, S. Sanz, M. Laguna, *Catal. Today* **2007**, *122*, 403–406; l) Y. Shi, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *Organometallics* **2009**, *28*, 1275–1277.
- [7] Pd-Katalysatoren: a) N. Marion, O. Navarro, J. Mei, E. D. Stevens, N. M. Scott, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101–4111; b) C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkins, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748; c) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686–6687.
- [8] CCDC 734001 (**8d**) und 734002 (**9n**) enthalten 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.
- [9] Zum Beispiel 71 % für **9d** in: G. A. Molander, A. R. Brown, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681–9686, aber nur 39 % nach unserer Vorschrift; andererseits 72 % für **9i** in: N. Praveen Ganesh, P. Y. Chavant, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *27*, 4690–4696, aber 74 % nach unserer Vorschrift.
- [10] Repräsentative Beispiele für die Synthese von Organogold-Verbindungen durch Transmetallierung von elektropositiveren Metallen: a) F. Mohr, L. R. Falvello, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 833–838; b) D. V. Partyka, J. B. Updegraff, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8368–8371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8188–8191; c) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 592–597; d) D. V. Partyka, J. B. Updegraff, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Organometallics* **2009**, *28*, 1666–1674.
- [11] L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642–17643.