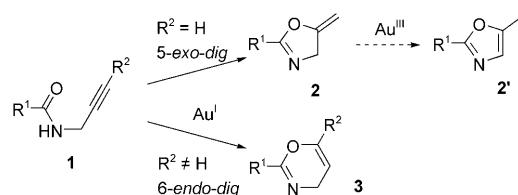


Gold-Katalyse: Isolierung von Vinylgold-Komplexen ausgehend von Alkinen**

A. Stephen K. Hashmi,* Andreas M. Schuster und Frank Rominger

Gold-katalysierte organische Umwandlungen sind nach wie vor ein schnell wachsendes Gebiet der organischen Chemie.^[1] Die wichtigste Reaktion ist dabei die Addition von Nucleophilen an C-C-Mehrfachbindungen (meist an Alkine und nicht an Allene oder Alkene). Im Jahr 2000 zeigten wir, dass Sauerstoffatome der Carbonylgruppen von Allenylketonen als Nucleophile fungieren können und dass so über eine 5-*endo*-*trig*-Cyclisierung Furane gebildet werden.^[2] 2004 berichteten wir über die Verwendung von *N*-Propargylcarboxamiden **1** mit endständigen C-C-Dreifachbindungen (Schema 1; R² = H) für 5-*exo*-*dig*-Cyclisierungen^[3] und 2007 über die 5-*endo*-*dig*-Cyclisierung von *N*-Alkinylcarbamaten.^[4]



Schema 1. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Propargylamiden **1**.

Besonders diese ersten beiden Publikationen haben die Entwicklung einer ganzen Reihe von Gold-katalysierten Cyclisierungen ausgelöst, die auf Carbonylgruppen als Nucleophilen beruhen und verschiedenste Typen von Heterocyclen liefern.^[5-7] Hier berichten wir über neue Beobachtungen zur Cyclisierung von *N*-Propargylcarboxamiden mit inneren C-C-Dreifachbindungen.

Verschiedene *N*-Propargylcarboxamide **1** mit inneren Alkyl-substituierten C-C-Dreifachbindungen wurden hergestellt und in Gegenwart von Gold-Katalysatoren umgesetzt. Während die terminalen Derivate von **1** (mit R² = H) glatt zu den Alkylidenoxazolinen **2** oder den isomeren aromatischen

Oxazolen **2'** reagieren,^[3] setzten verschiedene Gold(I)- und Gold(III)-Katalysatoren die internen Alkine nicht effizient um, wie für **1a** (R¹ = Ph, R² = Me) in Tabelle 1 exemplarisch

Tabelle 1: Reaktion von **1a** mit Gold-Komplexen bei Raumtemperatur.

Nr.	Komplex ^[f]	Base/Lösungsmittel	Produkt	Ausb. [%]
1	[Ph ₃ PAu][NTf ₂] ^[a]	-/CH ₂ Cl ₂	3a	38 ^[c]
2	AuCl ₃ ^[a]	-/CH ₃ CN	-	-
3	[Ph ₃ PAu][NTf ₂] ^[b]	-/CH ₂ Cl ₂	3a	20 ^[d]
4	[Ph ₃ PAu][NTf ₂] ^[b]	2,6- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ N/THF	-	- ^[e]
5	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	2,6- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ N/THF	-	- ^[e]
6	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	2,6-Ph ₂ C ₆ H ₃ N/THF	-	- ^[e]
7	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	2,6- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ N/Benzol	-	- ^[e]
8	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	2,6- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ N/Toluol	-	- ^[e]
9	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	2,6- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ N/CH ₃ CN	-	- ^[e]
10	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	2,6- <i>t</i> Bu ₂ C ₆ H ₃ N/CH ₂ Cl ₂	-	- ^[e]
11	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	<i>i</i> Pr ₂ NEt/THF	-	- ^[e]
12	[Ph ₃ PAu][OTs] ^[b]	Et ₃ N/THF	-	- ^[e]
13	[IPrAu][OTs] ^[b]	Et ₃ N/Benzol	3a	95
14	[IPrAu][OTs] ^[b]	Et ₃ N/Toluol	3a	94
15	[IPrAu][OTs] ^[b]	Et ₃ N/THF	4a	63

[a] 5 Mol-%. [b] 1 Äquivalent. [c] Reaktionszeit 6 d, ein Nebenprodukt wurde detektiert. [d] Zusätzlich wurden 70% der neuen Verbindung durch *In-situ*-NMR-Spektroskopie detektiert. [e] Unselektive Reaktion; die Reaktionsmischung wird schwarz. [f] Tf = Trifluormethansulfonyl, Ts = Toluol-4-sulfonyl.

gezeigt ist (Nr. 1, 2); sehr lange Reaktionszeiten wurden beobachtet, und die Produkte schienen im Fall von Gold(I) der sechsgliedrige Heterocyclus **3a** (R¹ = Ph, R² = Me) zu sein. Im ¹H-NMR-Spektrum von **2a** (R¹ = Ph) konnte nur eine allylische Kopplung von etwa 2.5 Hz zwischen den Vinyl- und Allylprotonen beobachtet werden, während in der neuen Verbindung **3a** eine vicinale Kopplungskonstante von etwa 4.5 Hz zwischen den Vinyl- und Allylprotonen detektiert wurde.

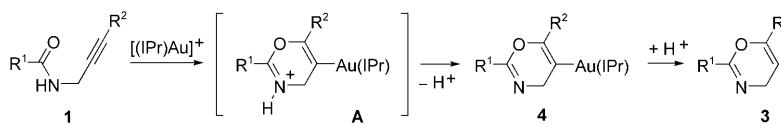
Eine genauere Betrachtung der *in situ* aufgenommenen NMR-Spektren zeigte für Gold(I) (Nr. 1) außer dem Cycloisomerisierungsprodukt noch kleine Mengen anderer Verbindungen. Wurde die Katalysatorbeladung bis hin zu stöchiometrischen Mengen erhöht, wuchs auch die Menge dieser Verbindungen (stöchiometrische Beladung in Nr. 3), und wir vermuteten, dass eine Vinylgold-Spezies die dominierende Verbindung sein könnte.^[8] Um diese als stabile Verbindungen zu erhalten, variierten wir sowohl das Lösungsmittel [THF (Nr. 4-6, 11, 12, 15), Benzol (Nr. 7, 13), Toluol (Nr. 8, 14), Acetonitril (Nr. 9), Dichlormethan (Nr. 10)] als auch die Base, die das Proton aufnimmt und so den Protodesaurationsschritt verlangsamt, um die Organogoldspezies zu konservieren [2,6-Di(*tert*-butyl)pyridin (Nr. 4, 5, 7-10), 2,6-Di-

[*] Prof. Dr. A. S. K. Hashmi, Dipl.-Chem. A. M. Schuster, 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>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 623) für die Förderung und Umicore für die großzügige Spende von Goldsalzen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903134> zu finden.

phenylpyridin (Nr. 6), Hünig-Base (Nr. 11), Triethylamin (Nr. 12–15); siehe Schema 2. Entsprechende Versuche mit Goldphosphan-Komplexen schlugen fehl (Nr. 4–12); diese Experimente zeigten die Spezies im In-situ-NMR-Spektrum,



Schema 2. In Gegenwart einer Base findet keine Protodesaurierung statt.

waren aber nicht selektiv und ermöglichen keine Isolierung. Schließlich konnte mit dem NHC-Liganden IPr [1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden; Nr. 13–15] die Vinylgold-Verbindung **4a** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$) in reiner Form (Nr. 15) durch Säulenchromatographie auf basischem Aluminiumoxid isoliert und durch spektroskopische Methoden umfassend charakterisiert werden.

Tabelle 2 zeigt die Substrate **1a–d**, die unter diesen Bedingungen umgesetzt wurden. Die Amide, die sich von Benzoesäure (Nr. 1), der sperrigen Adamantylcarbonsäure (Nr. 2, 3) und der *ortho*-substituierten Furancarbonsäure (Nr. 4) ableiten, ergaben alle die entsprechenden Vinylgold-Spezies **4a–d** in guten Ausbeuten. Die verminderte Acidität der Iminiumprotonen der Zwischenstufe **A** könnte zur Isolierbarkeit der Zwischenstufen **4** beitragen.

Zusätzlich konnten für eine Kristallstrukturanalyse geeignete Einkristalle von **4a** erhalten werden (Abbildung 1).^[9] Mit Gold-Kohlenstoff-Bindungslängen von 2.027(5) Å für Au1-C1 und 2.038(6) Å für Au1-C11 zeigt **4a** typische Werte

Tabelle 2: In-situ-Abfangen der Vinylgold-Spezies durch Addition von Triethylamin.

Nr.	Substrat	R^1	R^2	Produkt (Ausb.)
1	1a	Ph	Me	4a (63 %)
2	1b	1-Adamantyl	Me	4b (58 %)
3	1c	1-Adamantyl	<i>n</i> Bu	4c (71 %)
4	1d		Me	4d (62 %)

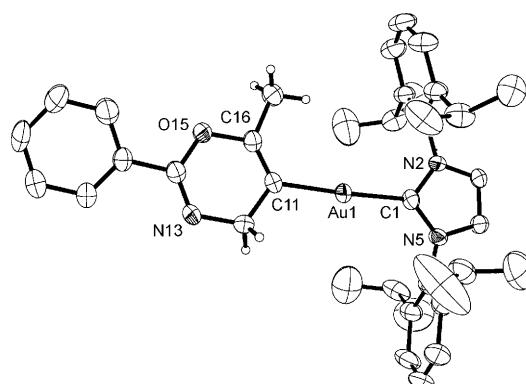
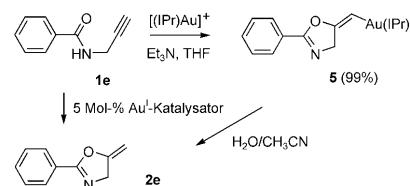


Abbildung 1. Molekülstruktur von **4a** im Festkörper (Schwingungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).

für $C(\text{sp}^2)$ -Au^I-Einfachbindungen.^[10] Die Koordinationsumgebung des Gold-Zentrums ist fast linear [C1-Au1-C11: 176.7(2)°]. Der NHC-Ligand und der Vinyl-Ligand am Gold-Atom sind annähernd coplanar [Winkel zwischen den Normalen auf den Ringebenen: 7.7(5)°]. Die an das Gold(I)-Zentrum gebundene Vinylether-Gruppierung scheint strukturell ungestört zu sein [1.434(7) Å für die O15-C16-Bindung, 1.299(8) Å für die Doppelbindung C11-C16; letztere ist geringfügig kürzer als eine normale C-C-Doppelbindung].^[11]

Ein signifikanter Unterschied zu den vorangegangenen Arbeiten ist die Bildung des sechsgliedrigen 1,3-Oxazin-Heterocyclus durch 6-*endo-dig*-Cyclisierung. Bei der Literatursuche zu verwandten Cyclisierungen konnten wir einige Beispiele für die Gold-katalysierte Bildung von Sechsringen durch 6-*exo-dig*-Cyclisierung finden,^[6] aber nur zwei weitere Substrate zeigten eine 6-*endo-dig*-Cyclisierung. Diese beiden Substrate waren ebenfalls interne Alkine mit einer Alkylgruppe an der Dreifachbindung.^[7] In zwei Experimenten verglichen wir die Reaktion von **1a**, das 63 % **4a** liefert (Tabelle 2, Nr. 1), mit der Reaktion des entsprechenden terminalen Alkins **1e**, das unter den gleichen Bedingungen 99 % des IPrAu-Vinyl-Komplexes **5** ergibt (Schema 3). Katalytische Experimente mit **1e** ergaben 95 % des bekannten Alkylidenoxazolins **2e** mit 5 Mol-% AuCl_3 ,^[3a]



Schema 3. Das terminale Alkin **1e** reagiert selektiv in einer 5-*exo-dig*-Cyclisierung.

79 % mit 5 Mol-% $[\text{Ph}_3\text{PAu}][\text{NTf}_2]$ und 95 % mit 5 Mol-% $[\text{IPrAu}][\text{OTs}]$. Die Struktur von **5** wurde zweifelsfrei durch die Protodesaurierung zu **2e** bewiesen. Demnach lässt unsere Untersuchung darauf schließen, dass der 6-*endo-dig*-Modus der Cyclisierung generell für interne, Alkyl-substituierte Alkine gültig ist, der 5-*exo-dig*-Modus für terminale Alkine. Ähnliche Beobachtungen wurden für die verwandten Propargylcarboxylate gemacht.^[12]

Der andere Unterschied zu vorherigen Arbeiten ist die Stabilität der Organogold-Zwischenstufe. In Analogie zu **5** protodemellierte wässriges Acetonitril bei Raumtemperatur auch **4a** zu **3a**. **4a** kann als Katalysator verwendet werden. Diese katalysierte Reaktion verläuft unter neutralen Bedingungen langsamer als die durch $[\text{IPrAu}][\text{OTs}]$ katalysierte. Wird aber das Proton, das zuvor durch die Base für die Isolierung von **4a** entfernt wurde, wieder zugegeben (Zugabe einer Säure), verläuft die Reaktion wieder gleich schnell wie die $[\text{IPrAu}][\text{OTs}]$ -katalysierte Variante. Die außergewöhnliche Stabilität der Vinylgold-Zwischenstufe, die kürzlich von Hammond et al.^[13] aus Allenen erhalten wurde, beruht vermutlich auf dem Akzeptor-Substituenten, der das System für den elektrophilen Angriff des Protons desaktiviert. Die Iso-

lierung von Zwischenstufen von Gold-katalysierten Reaktionen gelingt immer noch sehr selten.^[14]

Wir konnten erstmals von Acetylen-Substraten abgeleitete Vinylgold-Zwischenstufen isolieren. Unsere Resultate sollten im Prinzip auch auf viele andere Reaktionen, die über Vinylgold-Zwischenstufen verlaufen, übertragbar sein und die Erforschung weiterer Funktionalisierungen dieser Intermediate in erweiterten Katalysezyklen ermöglichen.

Eingegangen am 11. Juni 2009,
veränderte Fassung am 22. Juli 2009
Online veröffentlicht am 18. September 2009

Stichwörter: Alkine · N-Heterocyclische Carbene · Gold · Heterocyclen · Reaktionsmechanismen

- [1] Repräsentative Übersichtsartikel 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) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403; d) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; e) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325; f) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; g) Z. G. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265.
- [2] 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.
- [3] a) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391–4394; Folgepublikationen: b) M. C. Milton, Y. Inada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Chem. Commun.* **2004**, 2712–2713; c) C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1123–1127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105–1109; d) D. Dorsch, L. T. Burgdorf, R. Gericke, N. Beier, W. Mederski, WO 2005123688A2, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *144*, 69837]; e) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, S. Schymura, J. Visus, W. Frey, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4905–4909; f) D. Dorsch, O. Schadt, A. Blaukat, F. Stieber, WO 2008017361A2, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 190536].
- [4] A. S. K. Hashmi, R. Salathé, W. Frey, *Synlett* **2007**, 1763–1766.
- [5] a) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164–11165; b) S. Shin, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925–1926; c) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679–7685; d) J.-E. Kang, E.-S. Lee, S.-I. Park, S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7431–7433; e) A. Buzas, F. Gagóz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515–518; f) A. Buzas, F. Gagóz, *Synlett* **2006**, 2727–2730; g) G. Verniest, A. Padwa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4379–4382; h) E.-S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503–3507.
- [6] 6-*exo-dig*-Cyclisierung im Fall eines Homopropargylderivates: a) J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett* **2006**, 717–720; b) J.-E. Kang, H.-B. Kim, J.-W. Lee, S. Shin, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3537–3540; c) R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023–5026.
- [7] Die einzigen beiden Beispiele für eine 6-*endo-dig*-Cyclisierung: a) E. Genin, P. Y. Tullec, S. Antoniotti, C. Brancour, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112–3113; b) S. Ritter, Y. Horino, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2006**, 3309–3313. Neueste Untersuchungen, bei denen die Reaktion in speziellen Substraten in diesen Pfad gelenkt wird, wobei eine Disubstitution in Propargylposition vorliegt: c) V. Belting, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221–1225. Ein ähnliches Beispiel mit einem vergleichbaren Hg^{II}-Katalysator: d) H. Yamamoto, M. Nishiyama, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8369–8373. Ähnliche Effekte mit nicht-terminalen Alkinen können sogar in Ru-katalysierten Reaktionen beobachtet werden: e) V. Cadierno, J. Gimeno, N. Nebra, persönliche Mitteilung.
- [8] Jüngste Untersuchungen von Vinylgold(I)-Verbindungen: a) F. Mohr, L. R. Falvello, M. Laguna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 833–838. In einer vorangegangenen Untersuchung von Organogold-Komplexen, die stöchiometrisch über andere Routen hergestellt wurden, hatten wir gesehen, dass diese Verbindungen weniger empfindlich als vermutet sind: b) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 592–597.
- [9] CCDC 735314 (**4a**) 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.
- [10] a) D. V. Partyka, A. J. Esswein, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Organometallics* **2007**, *26*, 3279–3282; allgemeine Übersicht: b) H. G. Raubenheimer, S. Cronje, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1998–2011.
- [11] Wir konnten nur zwei andere Vinylether-Einheiten an Übergangsmetall-Zentren in der kristallographischen Datenbank finden. Beide zeigen ebenfalls sehr kurze C-C-Doppelbindungen: a) Fe, 1.28(2) Å: M. Akita, S. Kakuta, S. Sugimoto, M. Terada, M. Tanaka, Y. Moro-oka, *Organometallics* **2001**, *20*, 2736–2750; b) Re, 1.298(18) Å: E. J. M. de Boer, J. de With, A. G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8271–8273.
- [12] Diskussionen: a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; b) G. Li, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740–3741.
- [13] L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642–17643.
- [14] Isolierung von Auraoxetanen: a) M. A. Cinelli, G. Minghetti, F. Cocco, S. Stoccoro, A. Zucca, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7052–7055; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6892–6895. Beobachtung von Arenoxiden und Oxepinen: b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wölflie, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2858–2861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798–2801; c) A. S. K. Hashmi, E. Kurpejovic, M. Wölflie, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1743–1750. Nach dem Einreichen dieses Manuskripts erschien eine Publikation über von Allenen abgeleitete, stabile Vinylgold(I)-Phosphan-Verbindungen: D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5843–5846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733–5736.