

Rationelle Entwicklung eines Goldcarben-Vorstufenkomplexes für eine katalytische Cyclopropanierung**

David H. Ringger und Peter Chen*

Wir berichten hiermit über die rationelle Entwicklung eines isolierbaren Goldcarben-Vorstufenkomplexes und dessen Reaktionsfähigkeit in der stöchiometrischen und katalytischen Cyclopropanierung. Diese Arbeit dient als weiteres Beispiel für die rationelle Entwicklung von neuen katalytischen Transformationen durch kombinierte Gas- und Lösungssphasenstudien.^[1]

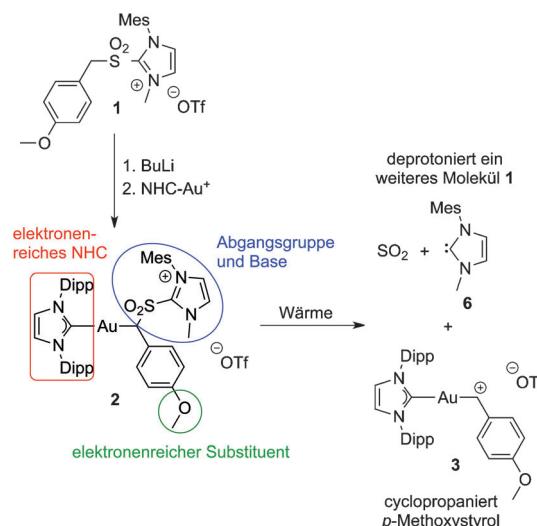
Cyclopropan-Einheiten kommen in Naturstoffen und in biologisch aktiven Verbindungen wie Pharmaka vor und spielen deshalb eine bedeutende Rolle in der Chemie und Biologie.^[2] Sie sind aufgrund ihrer starren Struktur und geometrischen Ähnlichkeit mit Olefinen interessante Bausteine.^[3] Wegen ihrer hohen Winkelspannung ist die Synthese dieser Cycloalkane schwierig,^[4] sie gelingt aber mithilfe von Übergangsmetallverbindungen,^[3,5] z. B. durch Gold-katalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen.^[6] Die meisten dieser Reaktionen führen vermutlich über einen Goldcarbenkomplex mit carbokationischem Charakter.^[7]

Unsere Gruppe berichtete kürzlich über einen mit Electrospray-Tandem-Massenspektrometrie (ESI-MS/MS) detektierten kationischen (NHC)-Au¹-Benzyliden-Komplex (NHC = N-heterocyclisches Carben), erzeugt von einem Phosphoniumylid.^[8] Die Gasphasencharakterisierung zeigte, dass diese Carbenkomplexe elektronenreiche Olefine cyclopropanieren,^[8,9] wobei unter thermischen Bedingungen eine derartige Reaktion nicht beobachtet wurde. Dies wurde auf die – verglichen mit anderen Zerfallsprodukten – langsame Bildung von Goldcarbenen zurückgeführt, obwohl in der Gasphase die Kohlenstoff-Phosphor-Bindung als Erstes bei der stoßinduzierten Dissoziation (CID) gespalten wurde.

Gai et al. verwendeten sulfonbasierte Verbindungen, um eine Nickel(II)-katalysierte Cyclopropanierung zu bewirken. Ihr Verfahren erfordert jedoch die langsame Zugabe von Methylolithium zum siedenden Reaktionsgemisch. Dies erschwert nicht nur den Aufbau der Reaktionsapparatur, sondern beschränkt auch die Anwendung auf basetolerante

Olefine. Außerdem sind der genaue Mechanismus dieser Reaktion und die Eigenschaften der Zwischenprodukte unbekannt.^[10] Andere Berichte zeigen, dass Sulfone und strukturell ähnliche Verbindungen in der Lage sind, an PPh₃-Au¹ zu binden und dadurch stabile Gold-Alkyl-Komplexe zu bilden.^[11] Jedoch waren diese Komplexe in Cyclopropanierungen nicht reaktiv.

Basierend auf diesen Ergebnissen vermuten wir, dass angemessene Änderungen des Gold-Alkyl-Komplexes Zugang zu einem isolierbaren Goldcarben-Vorstufenkomplex **2** (Schema 1) verschaffen, der Olefine cyclopropaniert.^[6a,12] Die Isolierung eines solchen Goldcarben-Vorstufenkomplexes würde uns neben der vollständigen Charakterisierung auch Einblicke in die Eigenschaften und Verhaltensweisen von Goldcarbenen in Cyclopanierungen geben.^[7,13] Zusätzlich haben wir versucht, die erforderliche Zugabe von stöchiometrischen Mengen starker Basen zu vermeiden.



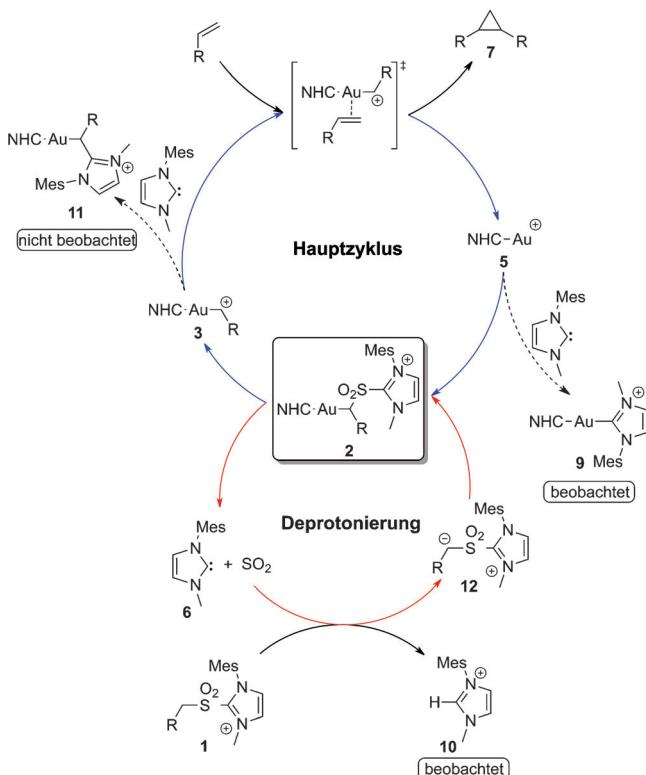
Schema 1. Design, Synthese und Fragmentierung von Goldcarben-Vorstufenkomplex **2**.

Wir kamen zu der Schlussfolgerung, dass ein elektronenreicher NHC-Ligand^[14] und ein *p*-Methoxy-Substituent am Phenylring carbokationische Goldcarbene **3** stabilisieren und dadurch deren Bildung erleichtern. Die Abgangsgruppe SO₂-Imidazolium kann weiter zu SO₂ und dem Imidazolyliden **6** dissoziieren. Das in situ gebildete **6** dient als Base und wird für die Deprotonierung eines weiteren Imidazoliumsulfon-Salzes **1** im Katalyzyklus benötigt (Schema 2). Außerdem trägt die Imidazolium-Gruppe eine Ladung, welche die Ma-

[*] D. H. Ringger, Prof. Dr. P. Chen
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH)
Zürich (Schweiz)
E-Mail: peter.chen@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.chen.ethz.ch>

[**] Wir danken der ETH Zürich und dem Schweizerischen Nationalfonds (SNF) für deren großzügige Förderung und Unterstützung. Wir danken Dr. Bernd Schweizer für die Kristallstrukturbestimmung, Dr. Daniel Serra und Dr. Tim den Hartog für hilfreiche Diskussionen sowie Armin Limacher und Dino Wu für Unterstützung bei den Synthesen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201209569> zu finden.



Schema 2. Vorgeschlagener Katalysezyklus von Goldcarbenvorstufe 2 in der Gegenwart von Imidazoliumsulfon-Salz 1 und *p*-Methoxystyrol. Triflat-Ionen wurden weggelassen. R = 4-MeOC₆H₄, NHC = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden.

nipulation von Goldcarbenvorstufe **2** in der Gas- sowie Lösungssphase ermöglicht. Die Präsenz von SO_2 ist wichtig, weil es: 1) die α -Position im Imidazoliumsulfon-Salz **1** durch elektronische Stabilisierung ansäuerst und 2) das Reaktionsgemisch als Gas verlässt und dadurch keine Auswirkung auf weitere Schritte im Katalysezyklus hat.^[15] Die genaue Reihenfolge der C1-S1- und C2-S1-Bindungsspaltung (Abbildung 1) ist noch unklar und konnte weder durch Gasphasen- noch durch Lösungssphasenexperimente bestimmt werden. Erste Dichtefunktional(DFT)-Rechnungen legen es nahe,

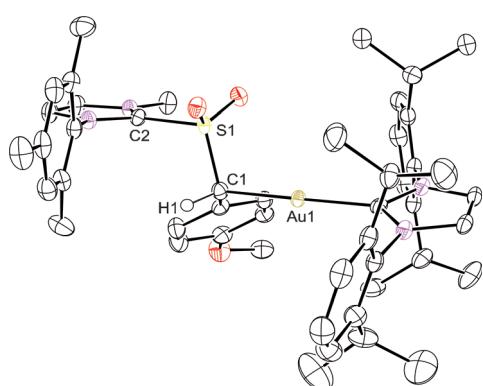


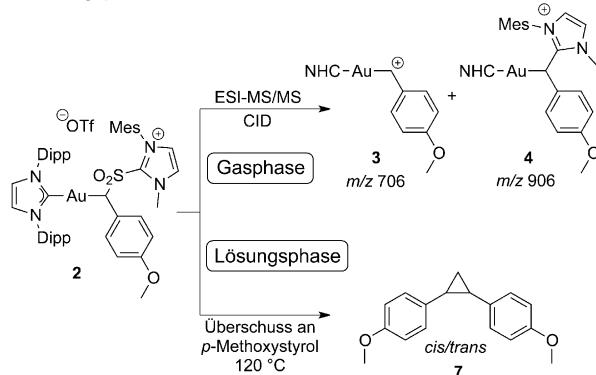
Abbildung 1. Molekülstruktur von **2** im Festkörper. Schwingungs-ellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit für alle Atome außer Au (94 % Wahrscheinlichkeit). Wasserstoffatome (außer H1) und Tri-
flat-Ionen wurden weggelassen.^[16]

dass entweder beide Bindungen gleichzeitig gespalten werden oder dass erst die C1-S1-Bindung dissoziiert und dann die S1-C2-Bindung.

Die Synthese von Imidazoliumsulfon-Salz **1** und der luftstabilen Goldcarbenvorstufe **2** (93 % Ausbeute) gelang mühelos. Die Röntgenstrukturanalyse von **2** (Abbildung 1) entspricht den publizierten Strukturen ähnlicher Komplexe.^[11]

Für die weitere Charakterisierung und Bestätigung der Bildung von Goldcarben **3** wurde die Carbenvorstufe **2** in der Gasphase mit ESI-MS/MS auf einem Thermo-Finnigan TSQ Quantum Instrument analysiert.^[17] CID von **2** ergab zwei Signale: Das erste entspricht dem Goldcarben **3** (m/z 706),^[8] erzeugt durch den Verlust von Imidazolyliden **6** und SO_2 . Das zweite Signal bei m/z 906 scheint zu dem Goldkomplex **4** zu gehören, der durch die Extrusion von SO_2 entsteht (Tabelle 1).^[18] In der Literatur findet man Beispiele für solche Umlagerungen in organischen Sulfonamiden, wobei diese in der Lösung nie beobachtet wurden.^[19]

Tabelle 1: Chemisches Verhalten von Goldcarbenvorstufe **2** in der Gas- und Lösungssphase.^[a]



Lösungs-mittel	<i>t</i> [h]	<i>T</i> [°C]	Umsetzung zu 7 Ausb. [%] ^[b]	cis/trans
1 MeCN	3	120	99	5:1
2 THF	3	120	96	14:1
3 C ₆ H ₅ Cl	3	120	99	14:1
4 CH ₂ Cl ₂	3	120	99	14:1
5 CH ₂ Cl ₂	16	100	87	12:1
6 CH ₂ Cl ₂	16	80	79	11:1
7 Toluol	3	120	88	19:1
8 Hexan	3	120	63	9:1

[a] Reaktionen wurden in druckbeständigen Glägeräten und in Gegenwart eines Überschusses an *p*-Methoxystyrol durchgeführt. [b] GC-Ausbeuten beziehen sich auf einen internen Standard.

Erhitzen der Goldcarbenvorstufe **2** in Gegenwart von *p*-Methoxystyrol ergab das erwartete Cyclopropan **7**^[6a,12] mit Ausbeuten bis 99% (Tabelle 1), wobei in einer Reihe von verschiedenen Lösungsmitteln bei 120°C gute Ausbeuten erzielt wurden. Die beobachteten *cis/trans*-Selektivitäten in der Cyclopropanierung (5:1 bis 19:1) erfordern weitere Untersuchungen, zumal eine kürzlich erschienene Publikation eine entgegengesetzte Selektivität zeigt.^[6a] Wenn eine Lösung von **2** in Abwesenheit von *p*-Methoxystyrol auf 120°C erhitzt wurde, bildete sich neben anderen Produkten auch *p*-Methoxybenzaldehyd; das Produkt der Homokupplung (das Stil-

ben-Derivat) wurde jedoch nicht beobachtet. Die Bildung von Cyclopropan **7** in Lösung ist ein Hinweis darauf, dass das gewünschte Goldcarben **3** erzeugt wurde. Nach diesen Ergebnissen richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Entwicklung der katalytischen Reaktion (Schema 2). Ein Reaktionsgemisch von Goldcarbenvorstufe **2**, Imidazoliumsulfon-Salz **1** und *p*-Methoxystyrol ergab das gewünschte Cyclopropanierungsprodukt mit Wechselzahlen bis 4.3 (Tabelle 2), die von einer Nebenreaktion begrenzt wurden (siehe unten).

Tabelle 2: Gold-katalysierte Cyclopropanierung und kompetitiver Zerfall von Imidazoliumsulfon-Salz **1**.^[a]

Lösungsmittel	t [h]	2/1	TON ^[b,c]	Umsetzung zu 7 Ums. [%] ^[d]	8 ^[e] <i>cis/trans</i> [%]
1 CH ₂ Cl ₂	1.7	1:6	2.7	29	8:1 37
2 CH ₂ Cl ₂	1.7	1:14	4.0	22	7:1 36
3 CH ₂ Cl ₂	3.0	1:22	4.3	16	7:1 50
4 CH ₂ Cl ₂	1.7	1:112	2.6	1	6:1 49
5 THF	1.7	1:15	1.8	6	9:1 27
6 MeCN	1.7	1:12	1.6	6	6:1 5
7 C ₆ H ₅ Cl	2.7	1:7	1.7	9	13:1 40

[a] Reaktionen wurden in druckbeständigen Glasgeräten und in der Gegenwart eines Überschusses an *p*-Methoxystyrol durchgeführt. [b] GC-Ausbeuten, die der Berechnung der TON zugrundeliegen, beziehen sich auf einen internen Standard. [c] TON: Wechselzahl in Bezug auf **2**. [d] Umsetzung von **1** zu Cyclopropane **7**. [e] GC-Ausbeute von **8** beziehen sich auf einen internen Standard in Bezug auf **1**.

Der Katalysezyklus ist nur mit wenigen Lösungsmitteln verträglich, wobei CH₂Cl₂ das Lösungsmittel der Wahl ist (Tabelle 2, Nr. 1–4). Wegen der Lewis-Acidität von NHC-Au¹ sind MeCN und THF weniger kompatibel, und es besteht die Gefahr einer Desaktivierung des Goldkations. Nolan et al. haben berichtet, dass NHC-Au¹ die kationische Ringöffnung und anschließende Polymerisation von THF katalysiert.^[20] Einspritzen eines Reaktionsgemisches nach 1.7 h in ein ESI-MS/MS-Gerät zeigte den vollständigen Verbrauch von **1** und **2** zusammen mit fast ausschließlicher Bildung von **9** und **10**. Diese deutet darauf hin, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Bildung von Goldcarben **3** ist, da der Komplex **11**^[11b] nicht beobachtet wurde und die Deprotonierung von **1** gefolgt von der Komplexierung an das Gold-Kation **5** wahrscheinlich sehr schnell verläuft.

Die bereits erwähnte Nebenreaktion, welche die Wechselzahl begrenzt und in Abwesenheit von NHC-Au¹ stattfindet, ist der Zerfall des Imidazoliumsulfon-Salzes **1** unter Bildung des Olefins **8**. Diese Reaktion verläuft vermutlich über eine heterolytische Dissoziation und die Bildung eines Oxonium-Ions, das von *p*-Methoxystyrol abgefangen wird. Die anschließende Deprotonierung führt dann zur Bildung von **8**.^[21] Die Erhöhung der relativen Menge von **1** zur Goldcarbenvorstufe **2** erhöhte die Wechselzahl nur zu einem

gewissen Grad. Dies ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass das Imidazolyliden **6** irreversibel an **5** bindet und die erwähnte nichtproduktive Deprotonierung des Carbokations unter Bildung von **8** bewirkt; dadurch wird die Base verbraucht, die im Katalysezyklus für die Deprotonierung benötigt wird. Kontrollexperimente zeigen, dass in der Gegenwart von NHC-Au¹ bei 120 °C für 16 h zwischen Cyclopropan **7** und Olefin **8** keine Umlagerungen stattfinden. Unter denselben Reaktionsbedingungen ergab eine Lösung von NHC-Au¹, *p*-Methoxystyrol und **1** lediglich das Olefin **8**.

Zusammenfassend haben wir einen robusten, isolierbaren und gut definierten Goldcarben-Vorstufenkomplex **2** rational entwickelt, der *p*-Methoxystyrol in verschiedenen Lösungsmitteln bei 120 °C cyclopropanieren kann. Die Zugabe von Imidazoliumsulfon-Salz **1** ermöglicht eine katalytische Cyclopropanierung ohne die Zugabe von externen Basen, wobei die Wechselzahlen derzeit noch moderat sind. Für die Entwicklung des Katalysezyklus wurden die einzelnen Schritte zuerst in der Gasphase überprüft und danach auf Lösungssphasenexperimente übertragen. Weitere Untersuchungen zur Optimierung der Wechselzahl, z. B. kinetische Studien oder DFT-Rechnungen, sind im Gange.

Eingegangen am 29. November 2012,
veränderte Fassung am 18. Januar 2013
Online veröffentlicht am 25. März 2013

Stichwörter: Carbene · Cyclopropanierungen · Gasphasenchemie · Gold · Sulfone

- [1] a) P. Chen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2938–2954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832–2847; b) F. Coelho, M. N. Eberlin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5370–5372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5261–5263; c) S. Maurizio, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1992**, *118*–119, 395–447.
- [2] D. Y. K. Chen, R. H. Pouwer, J.-A. Richard, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631–4642.
- [3] H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.
- [4] A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 867–884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809–826.
- [5] a) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724; b) M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411–432.
- [6] a) C. R. Solorio-Alvarado, Y. Wang, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11952–11955; b) S. Kramer, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4759–4762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4681–4684; c) J. F. Briones, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916–11919.
- [7] a) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2548–2551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510–2513; b) A. M. Echavarren, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 431–433; c) D. Benítez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482–486.
- [8] A. Fedorov, M.-E. Moret, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8880–8881.
- [9] a) A. Fedorov, P. Chen, *Organometallics* **2009**, *28*, 1278–1281; b) A. Fedorov, L. Batiste, A. Bach, D. M. Birney, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12162–12171; c) L. Batiste, A. Fedorov, P. Chen, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3899–3901.
- [10] Y. Gai, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 817–829.

- [11] a) H.-J. Kneuper, K. Harms, G. Boche, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 275–279; b) A. Fürstner, M. Alcarazo, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3254–3258; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3210–3214.
- [12] a) E. s. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041–7095.
- [13] D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012–9019.
- [14] W. Wang, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697–5705.
- [15] Denk et al. berichteten, dass einige NHCs in der Lage sind, stabile NHC-SO₂-Addukte zu bilden (siehe M. K. Denk, K. Hatano, A. J. Lough, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 224–231). Wir kamen jedoch zu der Schlussfolgerung, dass solche Addukte bei 120°C sehr wahrscheinlich zerfallen.
- [16] Eine kristallographische Datenzusammenfassung ist in den Hintergrundinformationen zu finden. CCDC-928355 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.
- [17] Geräteeinstellungen und Spektren befinden sich in den Hintergrundinformationen.
- [18] Für eine detaillierte Erörterung der Spezies bei *m/z* 906, siehe die Hintergrundinformationen.
- [19] a) M. Sun, W. Dai, D. Q. Liu, *J. Mass Spectrom.* **2008**, *43*, 383–393; b) N. Hu, P. Liu, K. Jiang, Y. Zhou, Y. Pan, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2008**, *22*, 2715–2722.
- [20] S. P. Nolan, P. De Frémont, *Vol. US 7767841(B1)*, C01F1/00; C07F1/12 ed., USA, **2008**.
- [21] Eine Reaktion mit **1** und *p*-Methoxystyrol in CH₂Cl₂ bei 120°C ergab nach 2 h das Olefin **8** in 36–48% Ausbeute. Ein detaillierter Reaktionsmechanismus wird in den Hintergrundinformationen beschrieben.