

Hochaktive einkernige NAC-Gold(I)-Katalysatoren**

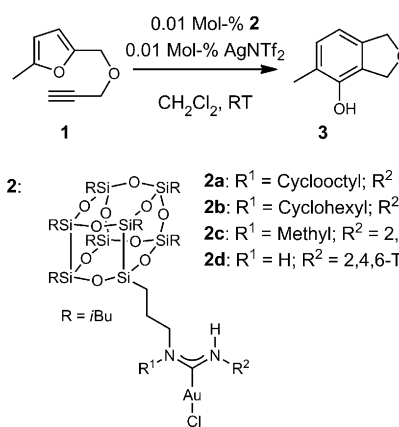
Maria Camila Blanco Jaimes, Constantin R. N. Böhling, Juan Manuel Serrano-Becerra und A. Stephen K. Hashmi*

In den letzten 12 Jahren durchlief die homogene Gold-Katalyse eine rasche Entwicklung, die durch methodische Untersuchungen,^[1] mechanistische Forschung^[2] und Anwendungen in der Totalsynthese dominiert wurde.^[3] In Bezug auf den Katalysator wurden zunächst einfache Komplexe wie AuCl₃^[4] eingesetzt, die darauffolgenden Arbeiten fokussierten sich hauptsächlich auf bekannte und populäre Liganden für die Übergangsmetallkatalyse.^[1] In den meisten Fällen wurden Katalysatormengen zwischen 1 und 5 Mol-% (gelegentlich sogar mehr) verwendet, dies korreliert mit einer Turnoverzahl (TON) von 20 bis 50 (oder weniger).^[1]

Nur in einer kleinen Zahl an Fällen wurde jemals über hohe TONs oder Turnoverfrequenzen (TOFs) berichtet. In Bezug auf die homogene Katalyse erforschte Teles et al.^[5] im industriellen Kontext bei der BASF SE die Gold(I)-katalysierte Addition von Alkoholen an Alkine im Multikilogramm-Maßstab und erreichten eine eindrucksvolle TON von 100 000 und eine TOF von 5400 h⁻¹. Mit CO und Säure als Promotor und Cokatalysator verdreifachten Hayashi, Tanaka et al.^[6] danach die TOF auf 15 600 h⁻¹. Nolan et al.^[7] berichteten über eine hocheffiziente Hydratisierung von Alkinen, mit einigen Substraten wurde eine TON von 84 000 erreicht (TOF von 4667 h⁻¹). Im Kontext der heterogenen Katalyse konnten Rossi, Della Pina et al.^[8] eine sogar höhere TOF von 50 120 h⁻¹ für die Gold-katalysierte Oxidation von Glucose durch Sauerstoff durch die Nutzung „nackter“ Gold-Nanopartikel erreichen. Viel bessere Ergebnisse wurden mit einem Hybrid aus homogener und heterogener Gold-Katalyse erzielt, einmal mehr für die Alkohol-Addition an Alkine: Erst letztes Jahr berichteten Thieuleux et al.^[9] über eine TON von 800 000 und eine TOF von 294 000 h⁻¹. In einer gerade erschienen Publikation berichten Corma et al. nun spektakuläre Werte (TON 10 000 000, TOF 100 000 h⁻¹) für subnanometergroße Gold-Partikel in der Ester-unterstützten Hydratisierung von Alkinen.^[10]

Im Allgemeinen scheinen diese Wasser- oder Alkohol-Additionen an Alkine, die vermutlich dem einfachsten Mechanismus in der Gold-Katalyse folgen,^[5,11] die weitaus niedrigsten Katalysatorbeladungen zu erlauben. Bei anderen Reaktionen mit komplexeren Mechanismen unter Einbeziehung empfindlicherer Zwischenstufen werden selbst viel niedrigere TONs als exzellent betrachtet. Für das Beispiel der Gold-katalysierten Phenolsynthese, der ersten Gold-katalysierten Enin-Cycloisomerisierung, wurde zunächst eine TON von 48 berichtet,^[12] augenblicklich ist eine TON von 3050^[13] immer noch der beste in der Literatur bekannte Wert. Ein anderes Beispiel ist die Cyclisierung von Allenylketonen zu Furan-Heterocyclen, hier berichteten Che et al. über eine sehr gute TON von 8300 (TOF 1700 h⁻¹).^[14]

Einige der aus der modularen Templatsynthese von N-acyclischen Carbenen (NACs)^[13,15] und N-heterocyclischen Carbenen (NHCs)^[16] erhaltenen Katalysatoren zeigten sehr vielversprechende TONs. Daher versuchten wir, die katalytische Aktivität von Gold(I)-Katalysatoren für die Gold-katalysierte Phenolsynthese durch die Nutzung einer breiten Variation von Substituenten am Grundgerüst dieser leicht zugänglichen Systeme zu verbessern. Auf dem Gebiet der Gold-katalysierten Phenolsynthese stellt das Substrat **1** ein ausgezeichnetes Testsubstrat für neue Katalysatoren dar,^[17] da es mit vielen Gold-Katalysatoren sehr träge reagiert und eine hocheffiziente Umsetzung nach wie vor eine Herausforderung ist. Bei der Untersuchung verschiedener NAC-Komplexe von Silsesquioxanen (Schema 1)^[18] fanden wir tatsächlich eine bis dahin nicht gekannte katalytische Aktivität in der Gold-katalysierten Phenolsynthese für den Präkatalysator **2a** (Schema 1, gemäß Gagosz^[19] in situ mit AgNTf₂ aktiviert). Nicht nur konnte für diese Reaktion eine



2a:	R ¹ = Cyclooctyl; R ² = 2,6-Diethylphenyl	57.3%
2b:	R ¹ = Cyclohexyl; R ² = 2,6-Diethylphenyl	42.0%
2c:	R ¹ = Methyl; R ² = 2,6-Diethylphenyl	42.2%
2d:	R ¹ = H; R ² = 2,4,6-Trimethylphenyl	16.1%

Schema 1. Eine TON von 5720 wurde mit dem Präkatalysator **2a** erreicht.

[*] M. Sc. M. C. Blanco Jaimes, Dipl.-Chem. C. R. N. Böhling, Dr. J. M. Serrano-Becerra, 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>
Prof. Dr. A. S. K. Hashmi
Chemistry Department, Faculty of Science
King Abdulaziz University Jeddah 21589 (Saudi-Arabien)

[**] M.C.B.J. und J.M.S.-B. danken dem DAAD für Stipendien. Gold-Salze wurden großzügig von Umicore AG & Co. KG gespendet. NAC = N-acyclisches Carben.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201210351> zu finden.

neue Rekord-TON von 5720 (0.01 Mol-% Katalysator, 57.2% Ausbeute) erreicht werden, beim Verfolgen der Reaktionskinetik im ReactIR-System bei einer Katalysatorbeladung von 0.1 Mol-% wurde zudem eine initiale TOF von 5 s^{-1} (was 18000 h^{-1} entspricht) beobachtet (Abbildung 1).

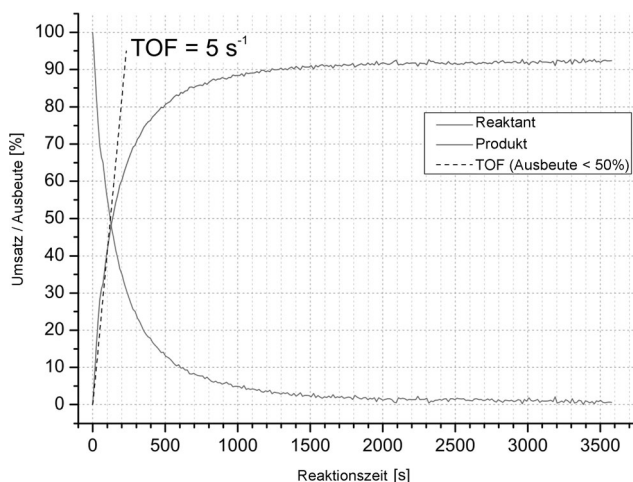


Abbildung 1. Zeit/Umsatz-Kurve für die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von 1 mit 0.10 Mol-% 2a.

Unter diesen Bedingungen sind nach 120 s 50 % und nach 6:20 min 80 % Produkt gebildet. Keine Umsetzung wird mit AgNTf_2 allein beobachtet, die Katalysatoren **2b–d** mit sterisch weniger anspruchsvollen Gruppen geben schlechtere Resultate.

Als nächstes wollten wir das Potential dieses Katalysators, der einen neuen Rekord in der Gold-katalysierten Phenolsynthese erzielt hatte, in einem völlig anderen Reaktionstyp mit anderem Mechanismus erforschen. Um dies zu tun, wendeten wir diesen neuen und hochaktiven Katalysator **2a** auf die Substrate **4** an. In vorangegangenen Arbeiten hatten Messerle et al. war die Cyclisierung von **4** zu den Isomeren **5** und **6** mit Rh- und/oder Ir-Katalysatoren untersucht,^[20] und wir waren neugierig, ob die überlegene Aktivität in der Gold-katalysierten Phenolsynthese auch mit einer ausgezeichneten Aktivität in der Umsetzung von **4** einhergehen würde.

Mit 0.5 Mol-% des Katalysators zeigte die Gold-katalysierte Cyclisierung von **4** zu den Spiroverbindungen **5** und **6** einen kompletten Umsatz des Substrats zu den Produkten und ein Verhältnis von **5:6** von annähernd 1:1 (Tabelle 1, Eintrag 1). Ermutigt durch diese Ergebnisse verringerten wir die Katalysatormenge (die als Maßlösung zugegeben wurde) durch Verdünnungsreihen.^[21] Mit 0.3 Mol-%, 0.1 Mol-%, 0.05 Mol-% und 0.01 Mol-% Katalysator wurde immer noch vollständiger Umsatz in fast allen Fällen beobachtet (Einträge 2–5). Mit einer geringeren Katalysatormenge (0.001 Mol-% in Eintrag 6) ist die Ausbeute noch hoch, das Substrat wird immer noch vollständig umgesetzt. In Eintrag 6 war die Reaktionszeit dann auf beinahe 40 h angestiegen. Darum wurde die Reaktionstemperatur für niedrigere Katalysatorbeladungen auf 40°C erhöht, mit 0.0001 Mol-% Katalysator wurde immer noch ein vollständiger Umsatz des Substrats detektiert (Eintrag 7). Um zu lange Reaktionszeiten zu vermeiden,

Tabelle 1: Gold-katalysierte Bildung der Spiroverbindungen **5** und **6**.^[a]

Eintrag	[Au]	T [°C]	Umsatz ^[b] [%]	TON ^[c]
1	0.5 Mol-% 2a	RT	100	200
2	0.3 Mol-% 2a	RT	100	327
3	0.1 Mol-% 2a	RT	100	980
4	0.05 Mol-% 2a	RT	100	1920
5	0.01 Mol-% 2a	RT	100	9900
6	0.001 Mol-% 2a	RT	100	99000
7	0.0001 Mol-% 2a	40	100	9900000
8	0.0001 Mol-% 7	40	97	970000
9	0.00001 Mol-% 2a	40	100	9700000 ^[d]
10	0.000001 Mol-% 2a	40	33	32000000 ^[d]

[a] Wenn nicht anders beschrieben, wurden die Experimente in einem NMR-Röhrchen mit 100 μmol Substrat in 500 μL Lösungsmittel durchgeführt. [b] Bestimmt durch ^1H -NMR-Spektroskopie mit TTBB (1,3,5-Tert-butylbenzol) als internem Standard. [c] $\text{TON} = n(\text{Produkt})/n(\text{Katalysator})$. [d] Die Reaktion wurde mit 1 mmol Substrat in 500 μL Lösungsmittel durchgeführt.

wurde die Menge und Konzentration des Substrats in den nachfolgenden Experimenten erhöht, mit 0.00001 Mol-% wurde immer noch ein quantitativer Umsatz von **4** detektiert (Eintrag 9). Nur mit 0.000001 Mol-% Katalysator erreichten wir eine Grenze, der Umsatz fiel auf 33 %, dabei wurden 32 % des Produkts gebildet (Eintrag 10). Dies entspricht einer TON von 32000000 (die Reaktionszeit bis zum Stopp der Umsetzung betrug 72 h, TOF 440000 h^{-1} , was dem 24-fachen der TOF aus der Gold-katalysierten Phenolsynthese mit dem gleichen Katalysator und dem Furanin **1** entspricht). Dies ist der beste Wert, der bisher für eine Gold-katalysierte Reaktion berichtet wurde. Die zuletzt genannte Reaktion wurde im Multigramm-Maßstab wiederholt und gab das gleiche Resultat. Alle Kontrollexperimente unter den gleichen Bedingungen, aber in Abwesenheit des Katalysators zeigten keinen Umsatz. Im Vergleich mit den Ir- oder Rh-Katalysatoren^[20b] sind unsere TONs und TOFs weit überlegen (der beste Wert für einen zweikernigen Rh-Katalysator bisher – eine TON von 1000 wurde publiziert, TOF 13812 h^{-1}).

Katalysator **7** (Abbildung 2), dem nur der Silsesquioxan-Käfig fehlt, gab unter den für Katalysator **2a** verwendeten Bedingungen ebenfalls einen quantitativen Umsatz bei Katalysatormengen von 0.05 Mol-%, 0.01 Mol-% und 0.001 Mol-%. Bei einer Beladung mit 0.0001 Mol-% **7** wurde eine maximale TON von 970000 (Tabelle 1, Eintrag 8) erreicht. Mit 0.00001 Mol-% wurde keine katalytische Aktivität von **7** beobachtet. Für alle erfolgreichen Umsetzungen mit

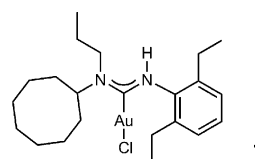


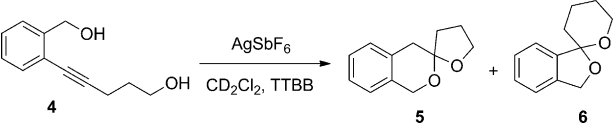
Abbildung 2. Katalysator **7**.

Katalysator **7** betrug das Verhältnis **5**:**6** ebenfalls etwa 1:1, wie es auch mit **2a** beobachtet wurde. Wir bestimmten die Zeit/Umsatz-Kurven mit 0.0001 Mol-% Katalysator. Sowohl **2a** als auch **7** setzten zunächst das Substrat mit der gleichen Reaktionsgeschwindigkeit um, was zeigt, dass der Unterschied in der maximal erreichbaren TON nicht auf unterschiedlichen intrinsischen Reaktionsgeschwindigkeiten beruht, die einem Katalysator erlauben würden, die Katalysator-Desaktivierung quasi zu überholen. Dies bedeutet, dass für die beiden Katalysatoren die Geschwindigkeiten der Desaktivierung/Zersetzung verschieden sind und der sperrige Siloxan-Käfig einen stabilisierenden Effekt auf den Katalysator haben muss, also eine kinetische Stabilisierung durch die sperrigen Substituenten. Wie die identischen Anfangsgeschwindigkeiten zeigen – und man auch vermuten würde – sind beide Katalysatoren elektronisch im Wesentlichen gleich.

Beim Test des sperrigen Trimesitylphosphangold(I)-Komplexes, der einen von uns bereits zuvor erfolgreich getesteten Liganden trägt,^[22] konnten nur 150 000 Turnover unter den gleichen Reaktionsbedingungen erzielt werden.

Da die Maßlösung des Katalysators mit einem Silber(I)-Salz aktiviert werden, mussten wir die intrinsische Aktivität von Silber(I) in diesen Reaktionen ebenfalls untersuchen.^[23] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt. Silber(I) zeigt in der

Tabelle 2: Kontrollexperiment mit Silber(I).^[a]



Eintrag	AgSbF ₆	T [°C]	Umsatz ^[b] [%]	Ausbeute 5/6 [%] ^[b]
1	1.0 Mol-%	RT	69	56/12
2	1.0 Mol-%	40	97	60 % 5 , kein 6
3	0.01 Mol-%	40	14	10 % 5 , kein 6

[a] In Analogie zu Tabelle 1 wurden die Experimente in einem NMR-Röhrchen mit 100 µmol Substrat in 500 µL Lösungsmittel durchgeführt.

[b] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie mit TTBB als internem Standard.

Tat etwas Aktivität, aber selbst mit 1 Mol-% AgSbF₆ bei Raumtemperatur können nach langen Reaktionszeiten nur etwa 69 % Umsatz erreicht werden (Eintrag 1, 36 h, mehr als das 10-fache der Reaktionszeit des Gold-Katalysators). Zusätzlich änderte sich die Chemoselektivität, und anstelle des mit Gold beobachteten 1:1-Verhältnisses der beiden Produkte dominierte im Fall von Silber das Produkt **5**. Bei 40 °C mit 1 Mol-% AgSbF₆ wurde das Substrat in der Tat vollständig umgesetzt; 97 % **5** wurden detektiert, kein **6** wird unter diesen Bedingungen gebildet (Eintrag 2). Und einmal mehr ist die Reaktion viel langsamer als im Fall der Gold-Katalyse. Die Grenze wird dann mit 0.01 Mol-% AgSbF₆ erreicht, wo nur 14 % Umsatz des Substrats und nur 10 % **5** detektiert werden. Dies beweist klar, dass das Silbersalz nicht für die in Tabelle 1 beobachtete hohe katalytische Aktivität verantwortlich sein kann. Kontrollexperimente mit *p*-Tololsulfonsäure zeigten keinen Umsatz.^[24]

Um eine spontane Bildung von Gold-Subnanopartikeln während der Reaktion auszuschließen, untersuchten wir sowohl unseren Katalysator und unsere Reaktionsmischung aus Katalysator **2** und Substrat **4** durch In-situ-Elektrospray-massenspektrometrie (ESI-MS). Keine Partikel mit mehr als einem Goldatom konnten detektiert werden.

Insgesamt zeigt unsere Untersuchung, dass nicht nur Subnanopartikel^[10a] oder oberflächengebundene Komplexe,^[9] sondern auch homogene, einkernige Gold-Katalysatoren ausgezeichnete katalytische Aktivitäten haben können. Zudem stützt diese Untersuchung die Vermutung, dass die TON, die erreicht werden kann, eine erhebliche Abhängigkeit vom untersuchten Reaktionstyp zeigt.

Eingegangen am 30. Dezember 2012,
veränderte Fassung am 29. April 2013
Online veröffentlicht am 20. Juni 2013

Stichwörter: Alkohole · Alkene · Alkine · Carbenliganden · Gold

- [1] Neuere Übersichtsartikel zur Gold-Katalyse: a) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536–6544; c) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; d) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, *333*–346; e) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; f) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936.
- [2] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360–5369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.
- [3] a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775; b) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221; c) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462.
- [4] 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.
- [5] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1475–1478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415–1418.
- [6] E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4745–4747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563–4565.
- [7] N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448–449.
- [8] M. Comotti, C. D. Pina, R. Matarrese, M. Rossi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5936–5939; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5812–5815.
- [9] M. Bouhrara, E. Jeanneau, L. Veyre, C. Copéret, C. Thieuleux, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2995–2999.
- [10] a) J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Domínguez, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Science* **2012**, *338*, 1452–1455; b) eine diesbezügliche Diskussion: A. S. K. Hashmi, *Science* **2012**, *338*, 1434–1434.
- [11] C. M. Krauter, A. S. K. Hashmi, M. Pernpointner, *ChemCat-Chem* **2010**, *2*, 1226–1230.
- [12] A. S. K. Hashmi, T. M. Frost, J. W. Bats, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553–11554.
- [13] A. S. K. Hashmi, T. Hengst, C. Lothschütz, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1315–1337.
- [14] C.-Y. Zhou, P. W. H. Chan, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325–328.
- [15] a) C. Bartolomé, Z. Ramiro, D. Garca-Cuadrado, P. Pérez-Galán, M. Raducan, C. Bour, A. M. Echavarren, P. Espinet,

- Organometallics* **2010**, *29*, 951–956; b) A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, C. Böhling, F. Rominger, *Organometallics* **2011**, *30*, 2411–2417.
- [16] A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, C. Böhling, T. Hengst, C. Hubbert, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3001–3012.
- [17] a) A. S. K. Hashmi, A. Loos, A. Littmann, I. Braun, J. Knight, S. Doherty, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 576–582; b) S. Doherty, J. G. Knight, A. S. K. Hashmi, C. H. Smyth, N. A. B. Ward, K. J. Robson, S. Tweedley, R. W. Harrington, W. Clegg, *Organometallics* **2010**, *29*, 4139–4147; c) A. S. K. Hashmi, A. Loos, S. Doherty, J. G. Knight, K. J. Robson, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 749–759; d) S. Doherty, C. H. Smyth, J. G. Knight, A. S. K. Hashmi, *Nat. Protoc.* **2012**, *7*, 1870–1883.
- [18] Exzellenter Übersichtsartikel: H. C. L. Abbenhuis, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 25–32.
- [19] N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133–4136.
- [20] a) B. Messerle, K. Q. Vuong, *Organometallics* **2007**, *26*, 3031–3040; b) J. H. H. Ho, S. W. S. Choy, S. A. Macgregor, B. A. Messerle, *Organometallics* **2011**, *30*, 5978–5984.
- [21] Die Maßlösungen wurden durch schrittweise Verdünnung in Messkolben hergestellt. Die Analyse durch ICP (inductively coupled plasma), z.B. für die Probe mit der niedrigsten Konzentration mit 0.000001 M Katalysator (was 1.3764 mg L⁻¹ Katalysator und 196.97 µg L⁻¹ Gold entsprechen sollte) ergab 188 µg L⁻¹ (die Nachweisgrenze des Instruments betrug 1.7 µg L⁻¹, die Messgrenze 5.3 µg L⁻¹); wenn weitere 100 µg L⁻¹ zu dieser Probe hinzugegeben wurden, betrug der Messwert wie erwartet 291 µg L⁻¹.
- [22] A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, E. Kurpejovic, W. Frey, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709–713.
- [23] In einigen Reaktionen sind sowohl Gold als auch Silber als aktiv bekannt, siehe: A. S. K. Hashmi in *Silver in Organic Chemistry* (Hrsg.: M. Harmata), Wiley, Hoboken, **2010**, S. 357–379.
- [24] Sowohl mit 0.01 Mol-% als auch mit 0.1 Mol-% *p*-Toluolsulfonsäure konnte selbst nach 24 h unter Bedingungen identisch zum goldkatalysierten Fall kein Umsatz nachgewiesen werden.