

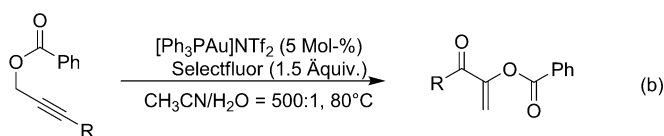
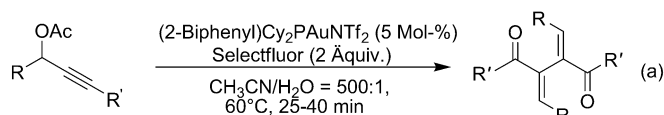
Dehydrierende Meyer-Schuster-Umlagerung: Gold-katalysierte Synthese von Alkinen**

Yang Yu, Weibo Yang, Daniel Pflästerer und A. Stephen K. Hashmi*

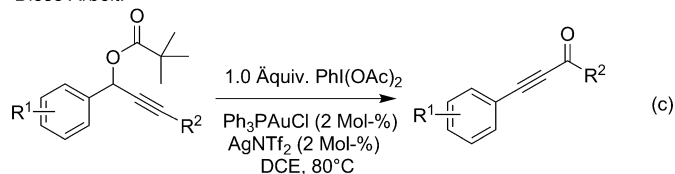
Abstract: Leicht zugängliche Propargylester werden durch eine oxidative Gold-katalysierte Reaktion in die invertierten Alkynylketone überführt. Der Gagosz-Katalysator in Kombination mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ erweist sich als das beste System für diese Umwandlung, und 18 Beispiele mit Ausbeuten bis zu 80 % werden beschrieben. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Dreifachbindung im Produkt durch Eliminierung aus einer Vinylgold-Zwischenstufe entsteht. Formal ist diese neue Reaktion eine dehydrierende Meyer-Schuster-Umlagerung.

Homogene Gold-katalysierte Reaktionen, die auf einem $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$ -Zyklus beruhen, haben in jüngster Zeit viel Aufmerksamkeit gefunden und führten unter anderem zur Entwicklung von Kreuzkupplungsreaktionen, die klassische übergangsmetallkatalysierte Methoden ergänzen.^[1] Mehreren Arbeitsgruppen ist es gelungen, Goldkatalysen auf der Basis der Alkin/Allen-Aktivierung mit Gold-Redoxprozessen mittels externer Oxidationsmittel zu kombinieren. Beispielsweise berichteten Zhang und Mitarbeiter 2009, dass die Gold-katalysierte Umsetzung von Propargylestern in Gegenwart des Oxidationsmittels Selectfluor, das als Quelle für elektrophiles Fluor dient, Enon-Dimere liefert (Schema 1 a).^[2] Außerdem entwickelten sie eine Gold-katalysierte oxidative C-O-Bindungsknüpfung, die die Herstellung von α -Benzoxenonen aus an der Propargyl-Position unsubstituierten Propargylestern ermöglichte (Schema 1 b).^[3] Allerdings war in diesem Typ von Gold-Redoxprozess die Protodeaurierung eine signifikante, die Ausbeuten reduzierende Nebenreaktion. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ist ebenfalls in $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$ -Katalysezyklen eingesetzt worden. In diesem Zusammenhang berichteten Tse und Mitarbeiter über eine Gold-katalysierte Dimerisierung von nicht-aktivierten Arenen in Gegenwart von $\text{PhI}(\text{OAc})_2$,^[4] ähnliche Resultate wurden von Wegner

Zhangs Arbeiten:



Diese Arbeit:



Schema 1. Gold-katalysierte Oxidation von Propargylestern.

Tabelle 1: Optimierung der Gold-katalysierten Reaktion von **1a**.^[a]

Nr.	Katalysator/Oxidationsmittel	Lösungs- mittel	t	Ausb. ^[b] [%]
1	$\text{TA-Au}^{\text{I}}/\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	15 min	41
2	$\text{TA-Au}/\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	15 min	56
3	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	20 min	62
4	$\text{IPrAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	15 min	39
5 ^[d]	$[\text{Au}^{\text{III}}]/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	20 min	–
6	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	10 min	32
7	$\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	24 h	10
8	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	CH_3CN	24 h	30
9	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	Toluol	1.5 h	28
10 ^[e]	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{PhI}(\text{OAc})_2$	DCE	5 h	31
11	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{Selectfluor}$	DCE	50 min	unselektiv
12	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	DCE	4 h	unselektiv
13	$\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2/\text{O}_2$	DCE	20 min	unselektiv

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat (100 μmol), $[\text{Au}]$ (2 Mol-%), $[\text{Ag}]$ (2 Mol-%), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (100 μmol), Lösungsmittel (1 mL), an Luft, 80 °C. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (DC) verfolgt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Struktur von TA-Au siehe Schema 3. [d] $[\text{Au}^{\text{III}}]$ = Dichlor(2-picolinato)gold(III); [e] Reaktion bei 40 °C.

[*] M. Sc. Y. Yu, M. Sc. W. Yang, M. Sc. D. Pflästerer, 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)

[**] Y.Y. und W.Y. danken dem CSC (Chinese Scholarship Council) für ein Stipendium. Goldsalze wurden großzügigerweise von der Umicore AG & Co. KG gespendet.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201307647> zu finden.

et al. erhalten.^[5] In ähnlicher Weise entwickelten Nevado und Mitarbeiter eine Gold-katalysierte Ethinylierung von „deaktivierten“ Arenen mit elektronenarmen Alkinen mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ als Oxidationsmittel.^[6]

Zu unserer Überraschung gab es bislang kein Beispiel einer Gold-katalysierten Umsetzung von Propargylestern in Kombination mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ als Oxidationsmittel. Aufbauend auf den bekannten erfolgreichen Studien wollten wir deshalb die darin genutzte Redoxchemie mit Propargylestern testen. Hier berichten wir über das erste Beispiel einer homogenen Gold-katalysierten oxidativen Umlagerungsreaktion, die mit der Bildung einer neuen $\text{C}\equiv\text{C}$ -Bindung einhergeht. Die Bedeutung dieser Reaktion liegt zum einen in der Bildung von 1,3-Inonen, die nützliche Substrate für die Synthese von Naturstoffen sind.^[7] Zum zweiten ist die Bildung einer Dreifachbindung in der homogenen Goldkatalyse sehr selten;^[8] bisher wurde das Feld von Reaktionen dominiert, die die Dreifachbindung eines Substrats umsetzen.

Wir wählten als Modellsubstrat 1-Phenylhept-2-ynylpivalat (**1a**), das leicht aus 1-Hexin, Benzaldehyd und Pivaloylchlorid zugänglich ist. Verschiedene Reaktionsbedingungen wurden untersucht, die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt. Unter den getesteten Katalysatoren war $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgNTf}_2$ am effizientesten für diese Transformation (Einträge 1–4). Mit 2 Mol-% dieses Katalysators wurde das gewünschte Produkt **2a** in 62% Ausbeute bei 80°C nach 20 min an der Luft erhalten. Mit Dichlor(2-picolinato)gold(III)^[9] wurde kein Umsatz beobachtet (Eintrag 5). In Bezug auf das Gegenion erwies sich AgSbF_6 als weniger effektiv (nur 32% Ausbeute, Eintrag 6). AgNTf_2 allein gab nur 10% Ausbeute von **2a** (Eintrag 7). Ein Wechsel zu CH_3CN oder Toluol als Lösungsmittel ergab keine Verbesserung (Einträge 8 und 9). Ein Absenken der Temperatur auf 40°C verringerte die Ausbeute auf 31% (Eintrag 10). Darüber hinaus waren Oxidationsmittel wie Selectfluor, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ oder O_2 ^[10] unselektiv (Einträge 11–13).

Die Anwendungsbreite dieser Umwandlungen der von Aldehyden und Alkinen abgeleiteten Propargylpivalate ist in Tabelle 2 gezeigt. Die Umsetzungen verliefen bereitwillig mit Substraten, die eine aromatische Gruppe an der Propargylposition und eine aliphatische oder aromatische Gruppe am Alkin aufwiesen (Einträge 1–15). Die gewünschten Inon-Produkte wurden in moderaten bis guten Ausbeuten gebildet. Ähnlich wie **1a** (Eintrag 1) reagiert auch **1b** mit einem Toly-Substituenten glatt. Nach einem Vergleich der Umsetzung von **1b** (70%, Eintrag 2) mit den Umsetzungen des entsprechenden Acetats **1b'** (67% Ausbeute, Eintrag 3) und Benzoats **1b''** (46% Ausbeute, Eintrag 4) wurden in den weiteren Reaktionen jeweils die Pivalate verwendet. Fluor- und Chlor-substituierte Arylgruppen wurden tole-

Tabelle 2: Anwendungsbreite und Grenzen der Au^{I} -katalysierten Synthese von **2**.^[a]

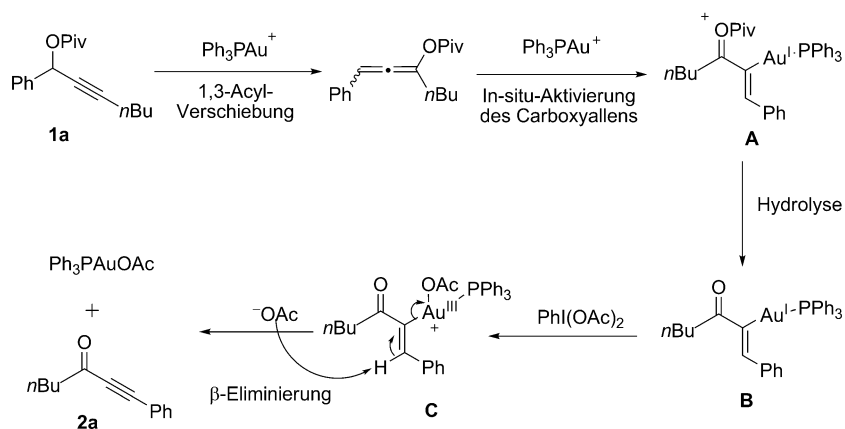
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. ^[b] [%]	
1			62	
2			70	
3			67	
4			46	
5			65	
6			55	
7			51	
8 ^[c]			34	
9			63	
10			66	
11			24	
12			67	
13			40	

Tabelle 2: (Fortsetzung)

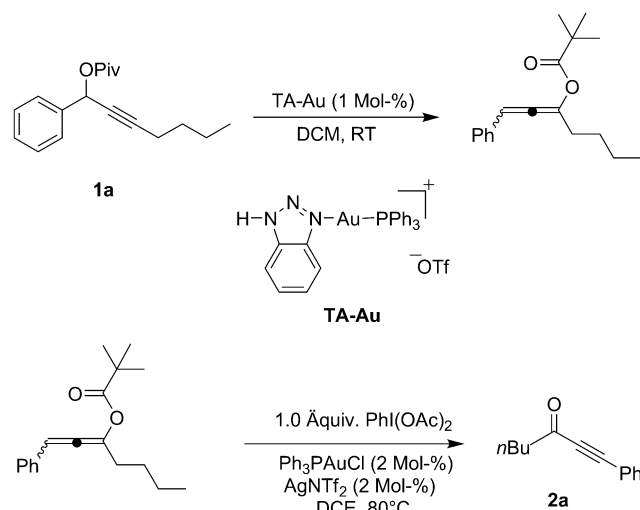
Nr.	Substrat	Produkt	Ausb. ^[b] [%]
14			52
15			65
16			65
17			77
18			81
19			80

[a] Reaktionsbedingungen: Substrat (200 μ mol), [Au] (2 Mol-%), [Ag] (2 Mol-%), PhI(OAc)₂ (200 μ mol), Lösungsmittel (1 mL), an Luft, 80 °C. Die Reaktion wurde mittels DC verfolgt; [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 17% Allen **2f** wurden zusätzlich isoliert.

riert (55–70% Ausbeute, Einträge 5–7). Die stark elektronenziehende Nitrogruppe erwies sich als weniger reaktiv, und das gewünschte Produkt konnte in nur 34% Ausbeute zusammen mit dem Allen **2f** als Nebenprodukt in 17% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 8). Wie diese Beispiele zeigen, hat die Elektronendichte des aromatischen Rings einen starken Einfluss auf die Umsetzung; Donorgruppen waren günstiger als Akzeptorgruppen. Weitere Substrate mit einer aliphatischen Gruppe am Alkin, entweder einer verzweigten Kette oder einem Ring, führten in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Inonen (Einträge 9 und 10). Ande-



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus.



Schema 3. Mechanistische Experimente.

rerseits war eine aromatische Gruppe am Alkin problematisch, nur 24% des Produktes **2i** wurden isoliert (Eintrag 11). Um die Anwendungsbreite weiter zu erforschen, wurde eine Reihe weiterer Substrate untersucht, mit zufriedenstellendem Ergebnis (Einträge 12–19). Beispielsweise führten Propargylpivalate mit *m*-Br-, *p*-F- oder *o*-Me-Substituent in sehr guten Ausbeuten von 77%, 81% bzw. 80% zu den entsprechenden Inonen (Einträge 17–19).

Bezüglich des Mechanismus^[11] dieser Reaktion schlagen wir die in Schema 2 gezeigte Sequenz vor. Das Propargylpivalat **1** geht eine Au^I-katalysierte 1,3-Acyloxy-Verschiebung^[12] zur Au^I-Oxocarbenium-Zwischenstufe **A** ein.^[13] Nach der Hydrolyse der Zwischenstufe **A** wird der Au^I-Komplex **B** gebildet. Die Zwischenstufe **B** reagiert mit dem Oxidationsmittel PhI(OAc)₂ zur aktiven Acetyl-Au^{III}-Zwischenstufe **C** unter Freisetzung von Acetat und PhI.^[14] Betrachtet man das kationische Au^{III}-Zentrum in **C**, ist leicht zu verstehen, warum Donorgruppen am aromatischen Ring bessere Ergebnisse ergeben. Da die Zwischenstufe **B** elektronenreicher als die vorangehenden Zwischenstufen ist, vermuten wir, dass diese Zwischenstufe schneller als andere oxidiert wird, aber wir können die Beteiligung von Oxidationen anderer Zwischenstufen nicht ausschließen. Mithilfe des Acetats, das bei der Bildung der Zwischenstufe **C** freigesetzt wird, wird das β -H eliminiert, was zur Bildung des Endprodukts **2** führt. Darüber hinaus versuchten wir, die Allen-Zwischenstufe mit dem neuen und effizienten Katalysator Triazol-Au (TA-Au), der von Shi et al.^[15] entwickelt wurde, zu isolieren. Erfreulicherweise konnte die Allen-Zwischenstufe in 85% Ausbeute isoliert werden. Mit dieser Allen-Spezies verlief die Umsetzung glatt, und das gewünschte Produkt **2a** wurde in 45% Ausbeute isoliert (Schema 3).

Wir haben das erste Beispiel einer homogenen Gold-katalysierten Umlagerung von Propargylpivalaten mit anschließender Oxidation mit $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ entwickelt. Die Reaktion bietet einen neuen und effizienten Zugang zu Inonen an der Luft, bisherige Synthesen erforderten hingegen wasser- und sauerstofffreie Bedingungen. Der Mechanismus der Reaktion, eine 1,3-Sauerstoffverschiebung einer propargylichen Abgangsgruppe, die an eine Meyer-Schuster-Umlagerung erinnert, ist hoch interessant, weil bisher nur wenige Berichte darauf hinweisen, dass Gold(III) als Austrittsgruppe fungieren kann.^[16] Zusätzlich ist es bemerkenswert, dass in einer Gold-katalysierten Reaktion ein Alkin gebildet wird. Studien zur Erweiterung des Synthesepotentials und zur Vertiefung des Reaktionsmechanismus sind Gegenstand zukünftiger Arbeiten.

Eingegangen am 30. August 2013

Online veröffentlicht am 11. Dezember 2013

Stichwörter: Alkine · Allene · Ester · Gold · Hypervalentes Iod

- [1] Übersichtsartikel zur Au-Katalyse: a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462; b) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766–1775; c) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325; d) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265; e) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; f) R. Skouta, C. J. Li, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4917–4938; g) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; h) A. Fürstner, P. W. Davis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; i) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; j) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296.
- [2] a) L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884–3887; für eine vorangehende Arbeit, siehe: A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 592–597.
- [3] Y. Peng, L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062–5063.
- [4] A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. Beller, M. K. Tse, *Chem. Commun.* **2008**, 386–388.
- [5] H. A. Wegner, M. Auzias, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8386–8397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236–8247.
- [6] T. Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512–1513.
- [7] a) C. J. Forsyth, J. Xu, S. T. Nguyen, I. A. Samdal, L. R. Briggs, T. Rundberget, M. Sandvik, C. O. Miles, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15114–15116; b) K. C. Nicolaou, D. Sarlah, D. M. Shaw, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4792–4795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4708–4711; c) B. H. Xu, G. Kehr, R. Fröhlich, B. Wibbeling, B. Schirmer, S. Grimme, G. Erker, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7321–7324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7183–7186.
- [8] Die beiden einzigen Beispiele, bei denen eine Dreifachbindung am Ende der Reaktion an der gleichen Position des Produkts wieder erscheint, finden sich bei: a) A. S. K. Hashmi, W. Yang, Y. Yu, M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1368–1371; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1329–1332; b) W. Yang, Y. Yu, T. Zhang, M. M. Hansmann, D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2037–2043; das einzige Beispiel, bei dem eine Dreifachbindung am Ende der Reaktion an einer anderen Position des Produkts wieder erscheint, findet sich bei: 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.
- [9] A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, M. Rudolph, E. Kurpejovic, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6707–6709; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545–6547.
- [10] A. S. K. Hashmi, M. C. B. Jaimes, A. M. Schuster, F. Rominger, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394–6408.
- [11] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360–5369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.
- [12] a) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805; b) L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442–1443; c) J. Zhao, C. O. Hughes, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7436–7437; d) D. Garayalde, E. Gómez-Bengoa, X. Huang, A. Göeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730; e) A. S. K. Hashmi, W. Yang, Y. Yu, M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1408–1410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1368–1371; f) W. Yang, Y. Yu, T. Zhang, M. M. Hansmann, D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2037–2043; g) Y. Yu, W. Yang, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7735–7738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7586–7689.
- [13] a) G. Zhang, Y. Peng, L. Cui, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3158–3161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112–3115; b) T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248–249.
- [14] a) H. J. Kim, S. H. Cho, S. Chang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1424–1427; b) T. B. Liam, C. L. Guy, A. R. Christopher, *Science* **2012**, *337*, 1644–1648.
- [15] a) D. Wang, Y. Zhang, R. Cai, X. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1014–1020; A. S. K. Hashmi, C. Lothschütz, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 133–134.
- [16] T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 936–940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906–910.