

Gold-Katalyse

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 17739–17749

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202006245

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202006245

Cyclopropenylmethylkation – Ein verborgenes Intermediat in Gold(I)-katalysierten Reaktionen

Mathis Kreuzahler und Gebhard Haberhauer*

In Gedenken an Professor Carsten Schmuck (20.02.1968–01.08.2019)

Abstract: In den letzten Jahren konnte eine Vielzahl an Gold-katalysierten Reaktionen von Alkinen beschrieben werden. Eine der bekanntesten Spezies der Reaktion von zwei Alkin-einheiten ist das Vinyl-substituierte Goldvinyliden-Intermediat. In dieser Arbeit können wir zeigen, dass die Reaktion eines Halogenacetylen und eines Alkins über das bisher übersehene Cyclopropenylmethylkation als Intermediat abläuft. Die Existenz und die relative Stabilität dieses verborgenen Intermediats wird durch quantenchemische Rechnungen und ^{13}C -Markierungsexperimente belegt. Ein Vergleich des Cyclopropenylmethylkations und des bereits bekannten Vinyliden-Intermediats zeigt, dass dieses nur im Fall von kleinen Cyclen stabiler ist. Diese Stabilität dreht sich in größeren Cyclen allerdings um. Im Fall des kleinsten Vertreters beider Spezies stellt das Vinylidenkation den Übergangszustand zum Cyclopropenylmethylkation dar. Die Aufdeckung dieses Intermediats sollte dabei helfen ein tieferes Verständnis für Gold-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen von Alkinen zu erlangen. Da Enine aus dem Cyclopropenylmethylkation gebildet werden können, schafft die Einbeziehung dieses Intermediats die Grundlage für die Entwicklung neuer synthetischer Methoden zum Aufbau von großen cyclischen halogenierten und nicht-halogenierten konjugierten Enin-Systemen.

Einleitung

Auf dem Gebiet der homogenen Goldkatalyse^[1–5] stellen Alkine eine der wichtigsten Substanzklassen dar.^[6,7] Im Gegensatz zu anderen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen^[8,9] wird die Alkinereinheit im Laufe der Reaktion meistens umgewandelt.^[6,7] In den letzten Jahren wurden hiervon aber einige wenige Ausnahmen gefunden.^[10–19] Gold-katalysierte Reaktionen von Halogenalkinen^[20] machen hierbei den größten Anteil aus.^[10–13,15] Zum Beispiel konnten

Hashmi et al. zeigen, dass die dual Gold-katalysierte^[21–24] Reaktion der Iodarylacetylene **1** via Kopf-Schwanz-Dimerisierung zu den kreuzkonjugierten Eninen **2** führt (Schema 1 a).^[15] Vor kurzem haben wir die Dimerisierung von Chlor- und Bromarylacetylenen (**3** und **4**) vorgestellt, die die entsprechenden Kopf-Kopf-Kupplungsprodukte **5** und **6** liefert (Schema 1 b, oben).^[13] In einer weiteren Studie wurde die Reaktion auf die Addition von Halogenarylacetylenen an die Alkine **7–9** erweitert, wobei die *trans*-Additionsprodukte **10** bzw. **11** gebildet werden (Schema 1 b, Mitte).^[11]

Anstelle von Alkinen wurde auch die Verwendung von Alkenen als Reaktionspartner von Halogenacetylenen beschrieben.^[10,12,25,26] Hierbei hängt die Bildung des Produkts stark von dem verwendeten Goldkatalysator und der Art des Alkens ab. Die Reaktion von 1,2-disubstituierten Alkenen und Gold-Carben-Komplexen führt zu den [2+2]-Cycloadditionsprodukten.^[26] Verwendet man hingegen Goldkomplexe mit Phosphinliganden und 1,1-disubstituierte Alkene, werden die 1,2-Chloralkinylierungsprodukte **13** gebildet (Schema 1 b, unten).^[25] Die Reaktion von (Bromethinyl)benzol (**4a**) und den cyclischen Alkenen **14** führt sowohl zu den Bromalkinylierungsprodukten **15** als auch zu den [2+2]-Cycloadditionsprodukten **16** (Schema 1 c).^[12]

In dieser Arbeit untersuchen wir ausführlich den Mechanismus der Gold(I)-katalysierten 1,2-Haloalkinylierung von Alkinen und Alkenen mittels ^{13}C -Markierungsexperimenten und quantenchemischer Rechnungen. Hierbei können wir zeigen, dass im Gegensatz zur derzeitigen Annahme die Bildung der Produkte immer über eine Kopf-Schwanz-Verknüpfung erfolgt. Die Bildung des Kopf-Kopf-Produkts erfolgt erst im späteren Verlauf der Reaktion über ein Cyclopropenylmethylkation. Erstaunlicherweise ist dieses Intermediat im Fall eines Vinylsubstituenten stabiler als das gut etablierte Vinylidenkation, welches nur in speziellen Fällen (kleinen Cyclen) bevorzugt wird.

Ergebnisse und Diskussion

 ^{13}C -Markierungsexperimente und quantenchemische Rechnungen

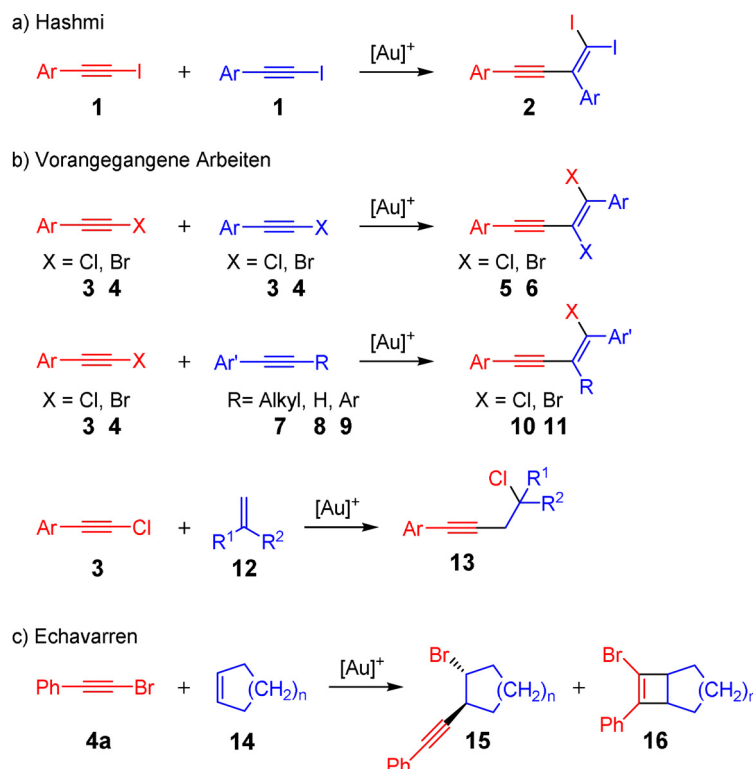
Im ersten Schritt wollten wir den Mechanismus der 1,2-Haloalkinylierung von Alkinen und Alkenen vergleichen. Hierfür haben wir ein markiertes Chloracetylen als Modellsubstanz herangezogen. Das markierte Kohlenstoffatom wird in Schema 2 blau hervorgehoben. Die folgenden mechanistischen Pfade wurden bisher für die 1,2-Haloalkinylierung von Alkinen und Alkenen angenommen (Schema 2):^[11–13,25] Die

[*] M. Sc. M. Kreuzahler, Prof. Dr. G. Haberhauer
Institut für Organische Chemie, Universität Duisburg-Essen
Universitätsstraße 7, 45117 Essen (Deutschland)
E-Mail: gebhard.haberhauer@uni-due.de

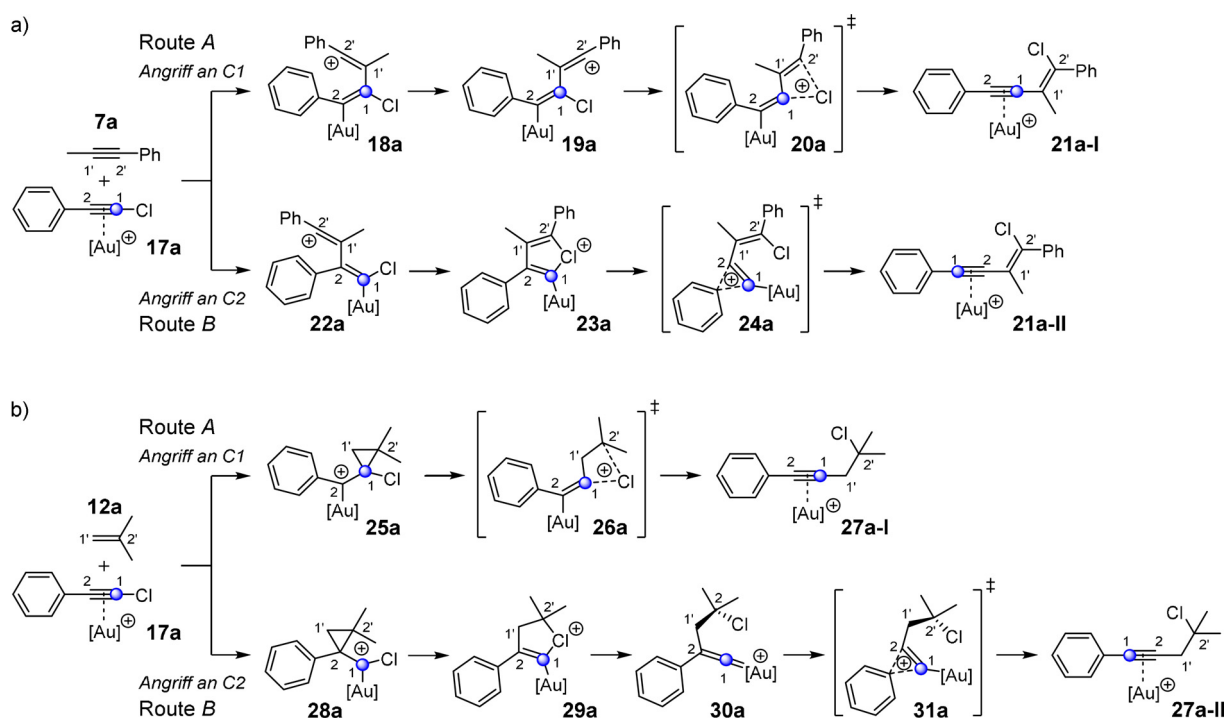
 Hintergrundinformationen (mit Abbildungen und Tabellen, ^{13}C -

 Markierungsexperimenten, Details zu den Rechnungen, kartesischen Koordinaten und absoluten Energien aller berechneter Verbindungen sowie den ^{13}C -NMR-Spektren der ^{13}C -markierten Produkte) und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter <https://doi.org/10.1002/ange.202006245> zu finden.

 © 2020 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



Schema 1. Gold(I)-katalysierte Haloalkynylierung von Alkinen und Alkenen.



Schema 2. Vorgeschlagene Mechanismen der Gold(I)-katalysierten 1,2-Chloralkynylierung des Arylalkins **7a** (a) und des Alkens **12a** (b). Die Reaktion kann sowohl am Kohlenstoffatom C1 (Route A) als auch am Kohlenstoffatom C2 (Route B) des Alkinkomplexes **17a** erfolgen. Die markierten Kohlenstoffatome sind in blau hervorgehoben.

Addition des Goldkomplexes **17a** an das Alkin **7a** kann über eine 1,1'- (Route A) bzw. 2,1'-C-C-Verknüpfung (Route B) erfolgen. Im ersten Fall (Route A) wird das Vinylkation **18a** gebildet. Nach Drehung um die C1-Cl1'-Achse wird über das

Vinylkation **19a** und anschließender 1,3-Chlorverschiebung der Eninkomplex **21a-I** gebildet. Das markierte Atom ist nun direkt an die Alkenyleinheit gebunden (Schema 2a). Ausgehend von dem Vinylkation **22a** in Route B wird das Chloro-

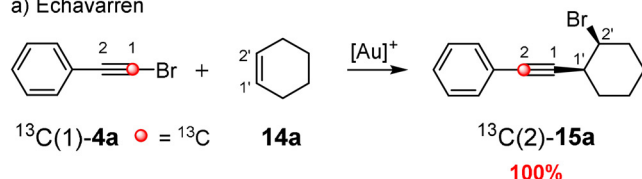
niumion **23a** gebildet, das dann durch Umlagerung der Phenylgruppe in den Eninkomplex **21a-II** übergeht. Das markierte Kohlenstoffatom ist nun direkt mit dem Aromaten verknüpft. Das heißt, dass die Position des markierten Kohlenstoffatoms im Vergleich zur ursprünglichen Position im Gold-Alkinkomplex **17a** getauscht hat.

Ähnliche Reaktionspfade können für die Addition an die 1,1-disubstituierten Alkene **12** (Schema 2b) formuliert werden. Die Addition von Isobuten (**12a**) an das Kohlenstoffatom C1 (Route A) des Goldkomplexes **17a** führt über eine 1,3-Chlorverschiebung zum Alkin **27a-I**, wohingegen der Angriff am Kohlenstoffatom C2 (Route B) von **17a** das Chloroniumion **29a** liefert. Nach Bildung des kationischen Vinyliden-Intermediats **30a** führt eine anschließende Umlagerung des Arylrestes zum Alkinkomplex **27a-II**.

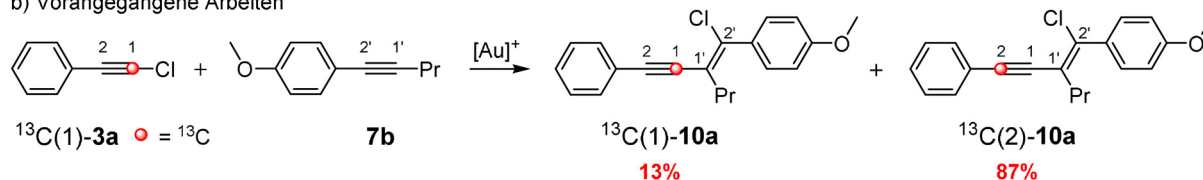
Der Austausch der hypothetisch markierten Atome (blaue Kohlenstoffatome in Schema 2) durch ^{13}C -markierte

Atome (rote Atome in Schema 3) sollte dabei helfen herauszufinden, welche der beiden vorgestellten Routen (Route A und B) durchlaufen wird. Echavarren et al. konnten zeigen, dass im Fall der Gold(I)-katalysierten Reaktion von ^{13}C -markiertem (Bromethinyl)benzol ($^{13}\text{C}(1)$ -**4a**) und Cyclohexen (**14a**) (Schema 3a) die Addition ausschließlich über den Angriff an das Kohlenstoffatom C2 (analog zur Route B in Schema 2b) erfolgt. Das zu 100% umgelagerte Produkt $^{13}\text{C}(2)$ -**15a** entsteht über eine Arylumlagerung aus dem Vinylkation, welches aus dem entsprechenden Bromoniumion hervorgeht.^[12] Vor kurzem konnten wir berichten, dass die Gold(I)-katalysierte Addition von ^{13}C -markiertem (Chlorethinyl)benzol ($^{13}\text{C}(1)$ -**3a**) an **7b** zwei Produkte ($^{13}\text{C}(1)$ -**10a** und $^{13}\text{C}(2)$ -**10a**) in einem Verhältnis von 13:87 liefert (Schema 3b).^[11] Auf der Grundlage der bisher akzeptierten Mechanismen (Schema 2a) sind wir bis dato davon ausgegangen, dass beide Routen (A und B in Schema 2a) durchlaufen

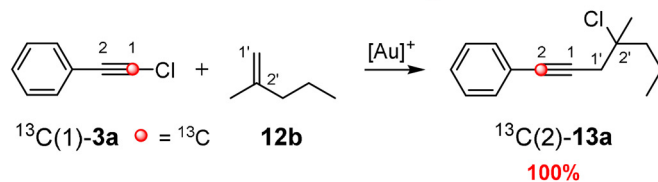
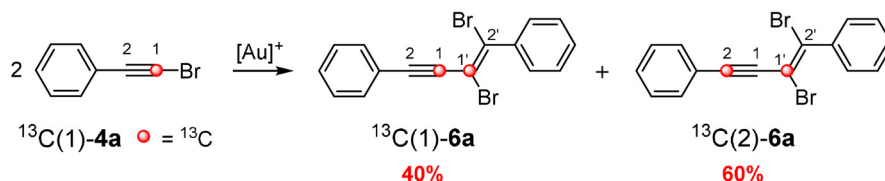
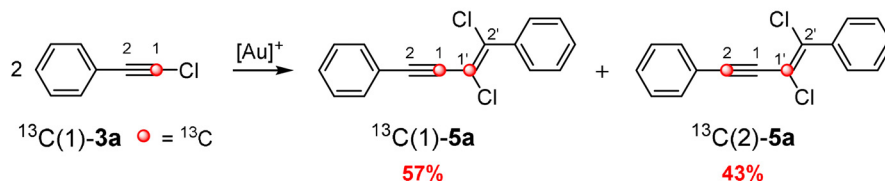
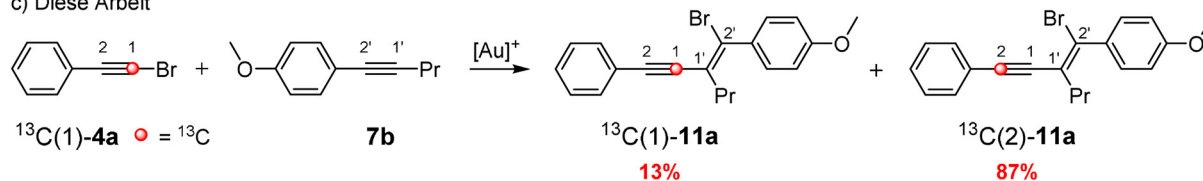
a) Echavarren



b) Vorangegangene Arbeiten



c) Diese Arbeit



Schema 3. Untersuchung des Reaktionsmechanismus der Gold(I)-katalysierten 1,2-Haloalkynylierung von Arylalkinen und Alkenen mittels ^{13}C -markierter Edukte. Als Liganden der Goldkomplexe wurden *t*BuXPhos und JohnPhos verwendet.

werden, wobei Route B gegenüber Route A energetisch leicht bevorzugt wird.

Um zu prüfen, welche Parameter die Bevorzugung einer der beiden Routen beeinflussen, haben wir eine weitere Reihe an ^{13}C -Markierungsexperimenten durchgeführt (Schema 3c). Als Gold(I)-Katalysator wurde JohnPhos[Au(NCMe)]SbF₆ verwendet. Anstelle von ^{13}C (1)-**3a** haben wir das ^{13}C -markierte Bromacetylen ^{13}C (1)-**4a** für die Addition an das Alkin **7b** genutzt. Des Weiteren haben wir die Gold(I)-katalysierte Dimerisierung von Brom- und Chlorarylacetylen sowie die Addition von ^{13}C -markiertem Chloracetylen ^{13}C (1)-**3a** an das Alken **12b** untersucht. Hierbei zeigt sich, dass im Fall der Addition an **7b** der Austausch von Chlor durch Bromacetylen zu keiner Änderung des Produktverhältnisses von ^{13}C (1)-**11a** und ^{13}C (2)-**11a** (Schema 3c) verglichen zu ^{13}C (1)-**10a** und ^{13}C (2)-**10a** (Schema 3b) führt. Für die Gold(I)-katalysierte Dimerisierung des Chloracetylen ^{13}C (1)-**3a** haben wir ein Produktverhältnis von 57:43 für ^{13}C (1)-**5a** und ^{13}C (2)-**5a** gefunden. Die analoge Dimerisierung des Bromacetylen ^{13}C (1)-**4a** lieferte die Enine ^{13}C (1)-**6a** und ^{13}C (2)-**6a** in einem Verhältnis von 40:60. Die Addition des ^{13}C -markierten Chloracetylen ^{13}C (1)-**3a** an die Doppelbindung des 1,1-disubstituierten Alkens **12b** führte nur zum umgelagerten Produkt ^{13}C (2)-**13a**.

Basierend auf den oben genannten ^{13}C -Markierungsexperimenten haben wir angenommen, dass die Addition von Halogenacetylen an Alkine über beide Routen (Route A und B) erfolgt, wohingegen die Addition an Alkene exklusiv über Route B erfolgt.

Um eine Erklärung hierfür zu finden, haben wir quantenchemische Rechnungen durchgeführt (Abbildung 1). Der Fokus lag hierbei auf dem Angriff auf das Kohlenstoffatom

C1 (Route A) bzw. C2 (Route B). Dabei haben wir die Goldkomplexe von (Chlorethynyl)benzol (**17a**) (X = Cl in Abbildung 1) und (Bromethynyl)benzol (**17b**) (X = Br) als Halogenacetylene verwendet. Des Weiteren wurden 1-Phenyl-1-propin (**7a**) (Y = Me, Ar = Ph), (Chlorethynyl)benzol (**3a**) (Y = Cl, Ar = Ph), (Bromethynyl)benzol (**4a**) (Y = Br, Ar = Ph) und 1-Methoxy-4-(prop-1-yn-1-yl)benzol (**7c**, Y = Me, Ar = *p*-C₆H₄OMe) als Alkine verwendet. Isobuten (**12a**) wurde als Alken eingesetzt. Diese Modellverbindungen entsprechen bzw. sind eng verwandt mit den Verbindungen, die in den ^{13}C -Markierungsexperimenten verwendet wurden (Schema 3). JohnPhos wurde als Ligand des kationischen Gold(I)-Katalysators verwendet. Die Optimierung der geometrischen Parameter erfolgte mittels B3LYP^[27–29] und der Dispersionskorrektur D3BJ.^[30] Als Basissatz wurde 6-31G(d) für die Elemente C, H, O, P, Cl und Br angewendet; Au wurde mit dem def2-TZVP Basissatz berechnet. Des Weiteren wurden Single-Point-Rechnungen mit den so erhaltenen Strukturen durchgeführt. Hierbei wurde B3LYP-D3BJ mit dem großen Basissatz 6-311++G(d,p) (für C, H, O, P, Cl und Br) sowie def2-TZVP für Au verwendet. Um Lösungsmittelleffekte zu berücksichtigen, wurde Dichlorethan als Lösungsmittel durch das SMD^[31]-Modell miteinbezogen. Die entsprechenden Daten sind in den Tabellen S1–S8 in den Hintergrundinformationen und den Abbildungen 1 und S1–S18 zusammengefasst. Die Größe der Aktivierungsenergie und die Energie der gebildeten Intermediate unterscheidet sich deutlich. Allerdings ist Route B in jedem System gegenüber Route A (Abbildung 1) energetisch bevorzugt (6.3–7.3 kcal mol^{–1}). Die unterschiedlichen Verhältnisse der isolierten ^{13}C -markierten Substanzen, die von 57:43 bis zu 0:100 reichen (Schema 3), können nicht durch einen Vergleich der Aktivie-

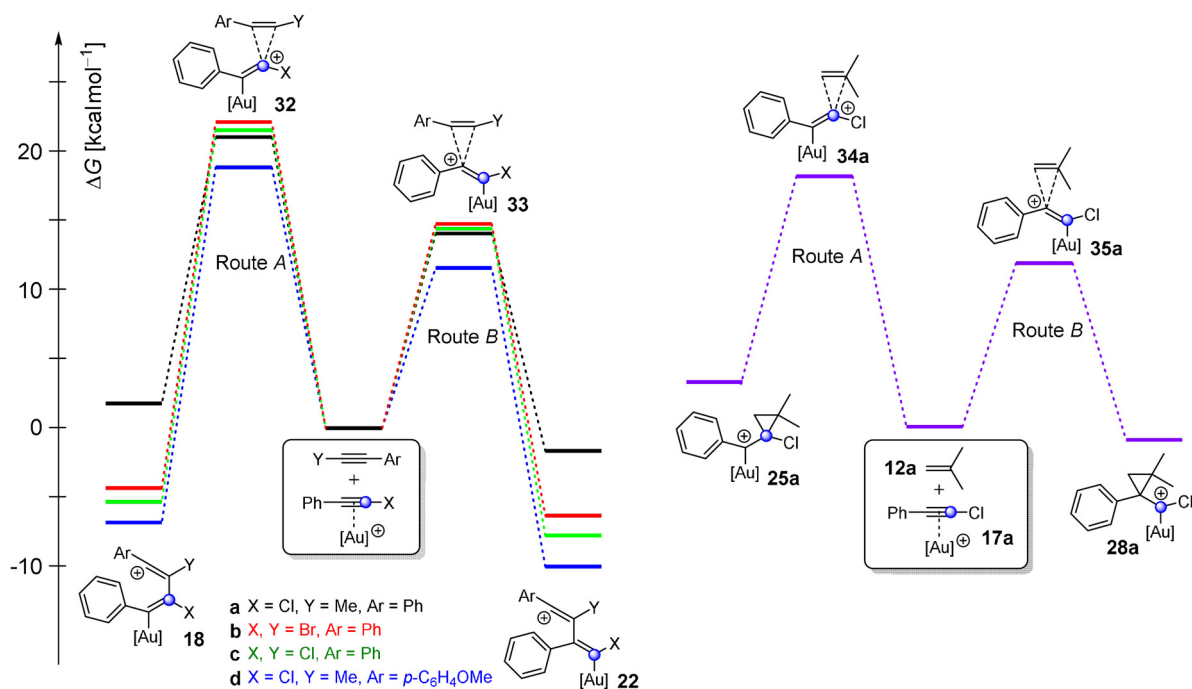


Abbildung 1. Reaktionsprofil der freien Enthalpie (ΔG) der Gold(I)-katalysierten 1,2-Haloalkinylierung von Alkinen und Alkenen über einen Angriff an das Kohlenstoffatom C1 (Route A) und C2 (Route B) des Alkinkomplexes berechnet mittels B3LYP-D3BJ(SMD). [Au]⁺ = JohnPhosAu⁺.

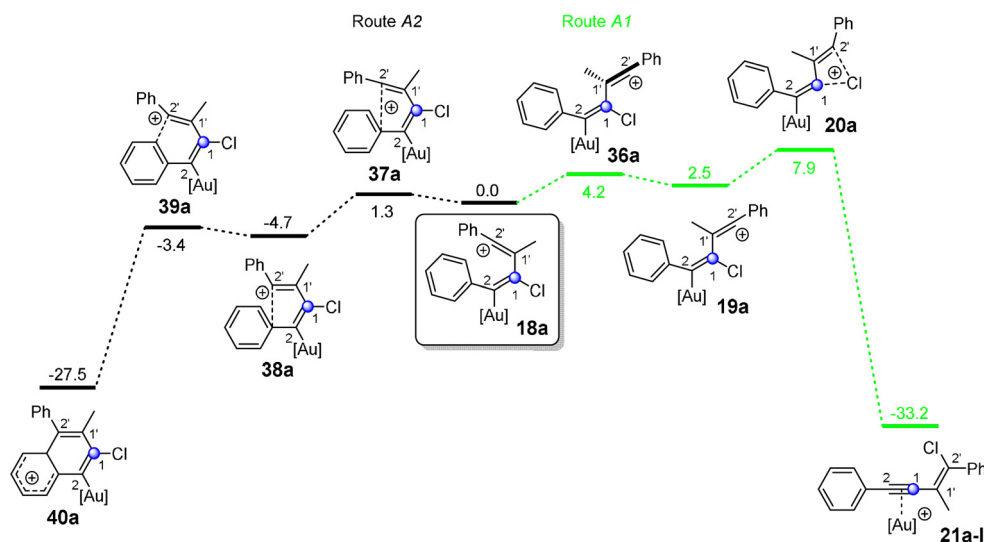


Abbildung 2. Mögliche Reaktionspfade (Route A1 und A2) des Vinylkations **18a**, das durch eine 1,1'-Verknüpfung im Verlauf der Gold(I)-katalysierten Reaktion des Chloracetylen **3a** und des Alkins **7a** gebildet wird. Die Werte der freien Enthalpie (ΔG in kcal mol^{-1}) wurden mittels B3LYP-D3B(SMD) berechnet und beziehen sich auf das Vinylkation **18a**. $[\text{Au}]^+ = \text{JohnPhosAu}^+$.

rungsenergien für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beider Routen erklärt werden. Bei einem $\Delta\Delta G$ -Wert von 6.3–7.3 kcal mol^{-1} sollte man in allen Fällen nur ein einziges Produkt (via Route B) erhalten. Wenn überhaupt, würde man ein Produktgemisch für die Addition des Alkens **12a** an den Alkincomplex **17a** erwarten, da hier der geringste Unterschied in den Aktivierungsenergien (6.3 kcal mol^{-1}) besteht. In diesem Fall wurde experimentell allerdings nur ein einziges Produkt gefunden (Schema 3c).

Quantenchemische Rechnungen zum Schicksal der intermediär gebildeten Kationen

Um herauszufinden, warum sich die Ergebnisse der ^{13}C -Markierungsexperimente nicht anhand der quantenchemischen Rechnungen erklären lassen, haben wir erneut mögliche Reaktionspfade für die intermediär gebildeten Kationen mittels quantenchemischer Rechnungen untersucht. Dafür haben wir die Kationen **18** und **22** (siehe Abbildung 1) entlang der zu Beginn gebildeten Bindung gedreht und die dadurch neu gebildeten Kationen untersucht. Darüber hinaus haben wir nach anderen Intermediaten gesucht, die durch weitere Rotations- oder Umlagerungsprozesse entstehen können. Als Modellverbindung für die Gold(I)-katalysierte Addition eines Halogenacetylen an ein Alkin wurde Chlorphenylacetylen (**3a**) und 1-Phenyl-1-propin (**7a**) gewählt, während Isobuten (**12a**) als Alken verwendet wurde. Die Schicksale von beiden Reaktionen werden in den Abbildungen 2–5 gezeigt.

Zuerst sei das Vinylkation **18a** betrachtet, das durch 1,1'-Verknüpfung (Route A, Schema 2a) bei der Gold(I)-katalysierten Reaktion von Chlorphenylacetylen (**3a**) und 1-Phenyl-1-propin (**7a**) gebildet wird. Die Rechnungen zeigen, dass das Vinylkation **18a** zwei Reaktionspfade einschlagen kann (Abbildung 2): Der erste Weg, welcher die Bildung des

Eninkomplexes **21a-I** über eine 1,3-Chlorverschiebung darstellt, wurde bereits beschrieben. Die höchste Aktivierungsenergie beträgt hierbei 7.9 kcal mol^{-1} (Route A1 (grün) in Abbildung 2). Eine deutlich kleinere Aktivierungsbarriere wird für die Drehung entlang der C1-C1'-Achse in die andere Richtung gefunden (1.3 kcal mol^{-1} , Route A2 (schwarz) in Abbildung 2). Hierbei wird das bicyclische Kation **40a** in einem zweistufigen Mechanismus via Friedel-Craft-Alkylierung ausgehend von **38a** gebildet. Nach Rearomatisierung und anschließender Protodesaurierung würde das Produkt einem Chlornaphthalin-Derivat entsprechen. Das bedeutet, dass die 1,1'-Verknüpfung (Route A) der Gold(I)-katalysierten Reaktion von Chlorphenylacetylen (**3a**) und 1-Phenyl-1-propin (**7a**) nicht zu einem Enin-System, sondern zu einem Naphthalin-Derivat führt. Wir konnten jedoch nie ein solches in unseren Experimenten nachweisen. Aus diesem Grund kann die Bildung des Enins **21a-I** über eine 1,1'-Verknüpfung als eigentlicher Reaktionspfad für die Gold(I)-katalysierte Reaktion von Chlorphenylacetylen (**3a**) und 1-Phenyl-1-propin (**7a**) ausgeschlossen werden.

Betrachten wir nun das Vinylkation **22a**, welches durch eine 2,1'-Verknüpfung (Route B, Schema 2a) gebildet wird (Abbildung 3). Hierbei konnten wir drei mögliche Reaktionspfade identifizieren. Der erste (Route B3) führt über eine Friedel-Crafts-Alkylierung zum Inden-Derivat **42a**. Dieser Weg weist mit 10.2 kcal mol^{-1} die höchste Aktivierungsenergie von allen drei möglichen Reaktionspfaden auf, sodass ein Durchlaufen desselbigen höchst unwahrscheinlich ist. Die anderen Reaktionswege verlaufen beide über das Chloroniumion **23a**, von dem aus zwei Umlagerungsprozesse denkbar sind. Die Umlagerung des Arylrestes verläuft zu dem Eninkomplex **21a-II** (Route B2), wohingegen Route B1 über das Cyclopropenylmethylkation **45a** zu dem entsprechenden Eninkomplex **21a-I** führt. Der Übergangszustand zu diesem höchst ungewöhnlichen Kation **45a** stellt das Vinylidenkation **44a** dar, welches nicht durch das Chloratom stabilisiert wird.

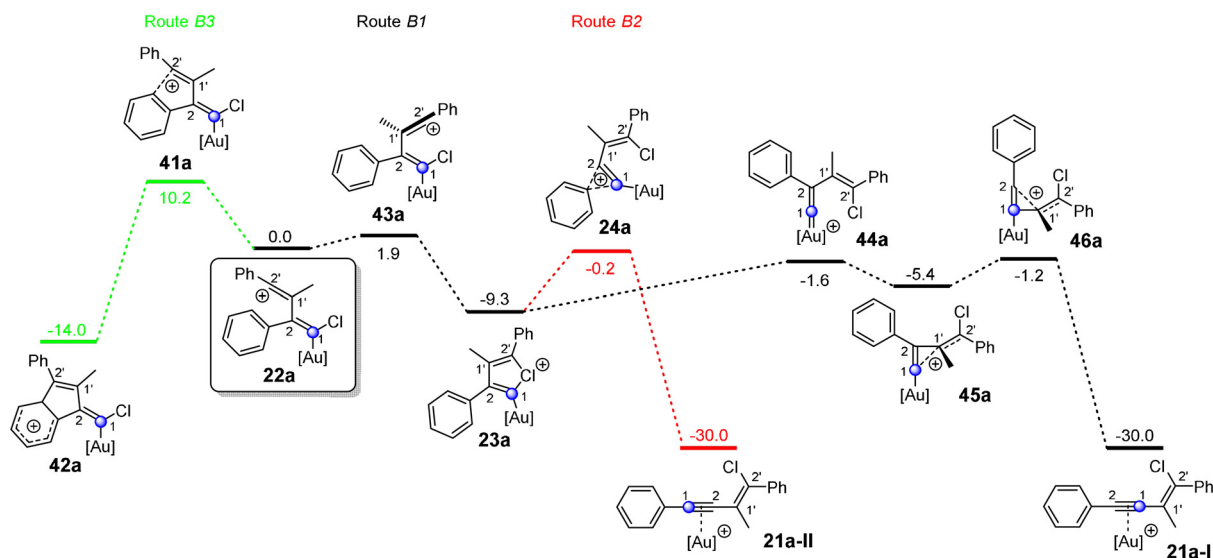


Abbildung 3. Mögliche Reaktionspfade (Route B1, B2 und B3) für das Vinylkation **22a**, das durch eine 2,1'-Verknüpfung im Verlauf der Gold(II)-katalysierten Reaktion des Chloracetyls **3a** und des Alkins **7a** gebildet wird. Die Werte der freien Enthalpie (ΔG in kcal mol^{-1}) wurden mittels B3LYP-D3BJ(SMD) berechnet und beziehen sich auf das Vinylkation **22a**. $[\text{Au}]^+ = \text{JohnPhosAu}^+$.

Der Eninkomplex **21a-I** wird anschließend durch die Öffnung der C2-C1'-Bindung gebildet. Ein näherer Blick auf den Eninkomplex **21a-I** zeigt, dass sich die relative Orientierung der Kohlenstoffatome C1 und C2 in Route B1 und B2 unterscheidet. Die Differenz zwischen der Aktivierungsenergie für Route B1 (**24a**) und B2 (**46a**) beträgt $1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ zugunsten der Route B1. Dieser geringe Energieunterschied sollte dazu führen, dass beide Reaktionspfade durchlaufen werden. Tatsächlich spiegelt diese Annahme unsere experimentellen Ergebnisse besser wider (Schema 3b).

Für das Schicksal des Cyclopropylmethylkations **25a**, das durch einen Angriff auf das Kohlenstoffatom C1 des Gold-Alkinkomplexes **17a** gebildet wird (siehe Schema 2b, Route A), wurden zwei Reaktionspfade gefunden (Abbildung 4). Beide Routen sind in der Literatur bereits beschrieben.^[25] In einem Fall erhält man das [2+2]-Cycloadditionsprodukt **48a**, in dem anderen Fall wird das Alkin **27a-I** als Produkt gebildet (Route A1). Hier wird Route A1 eindeutig bevorzugt.

Ausgehend von dem Cyclopropylmethylkation **28a**, das durch einen Angriff auf das Kohlenstoffatom C2 des Gold-Alkinkomplexes **17a** (siehe Schema 2b, Route B) gebildet wird, konnten drei mögliche Reaktionspfade identifiziert werden (Abbildung 5). Der Reaktionspfad B3 weist die höchste Aktivierungsbarriere auf und führt zu dem [2+2]-Cycloadditionsprodukt **50a**. Die Routen B1 und B2 verlaufen beide über das Chloroniumion **29a** und das Vinylidenkation **30a**. Von hier ausgehend wird der Ausgang der Reaktion durch zwei Möglichkeiten bestimmt: Die Umlagerung des Arylrestes führt zu dem Alkinkomplex **27a-II** (Route B1), während durch die Umlagerung des Isobutylrestes der Alkinkomplex **27a-I** als Produkt gebildet wird (Route B2). Hier unterscheiden sich die beiden Produkte **27a-I** und **27a-II** untereinander erneut in der relativen Anordnung der Kohlenstoffatome C1 und C2 in der Alkineinheit (Abbildung 5). Der auffälligste Unterschied zur Reaktion mit dem Alkin (siehe Abbildung 3) ist allerdings, dass alle cyclischen Struk-

turen (**31a** und **53a**) Übergangszustände darstellen, während das Vinylidenkation **30a** nun ein Intermediat ist. Die Differenz der Aktivierungsenergien für die Übergangszustände **31a** und **53a** ist so groß ($7.1 \text{ kcal mol}^{-1}$), dass die Gold(I)-katalysierte Reaktion eines Chloracetyls und eines 1,1-disubstituierten Alkens nur über Route B1 erfolgen sollte. Dieses Schlüsselergebnis spiegelt unsere experimentellen Befunde wider, da das ^{13}C -markierte Kohlenstoffatom zu 100 % in

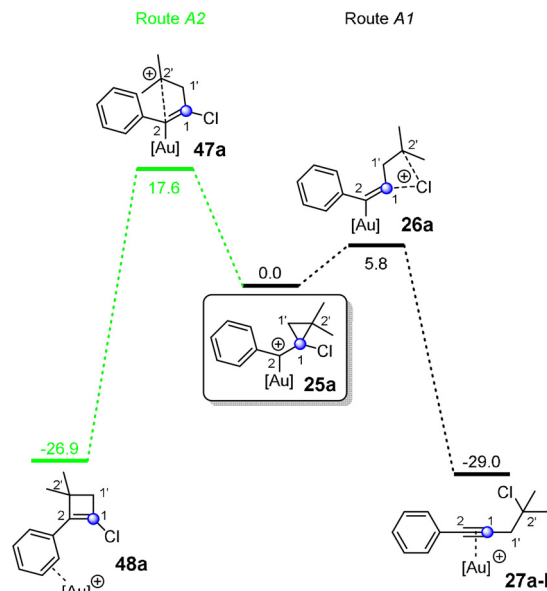


Abbildung 4. Mögliche Reaktionspfade (Route A1 und Route A2) des Cyclopropylmethylkations **25a**, das durch einen Angriff auf das Kohlenstoffatom C1 im Verlauf der Gold(II)-katalysierten Reaktion des Chloracetyls **3a** und des Alkins **12a** gebildet wird. Die Werte der freien Enthalpie (ΔG in kcal mol^{-1}) wurden mittels B3LYP-D3BJ(SMD) berechnet und beziehen sich auf das Cyclopropylmethylkation **25a**. $[\text{Au}]^+ = \text{JohnPhosAu}^+$.

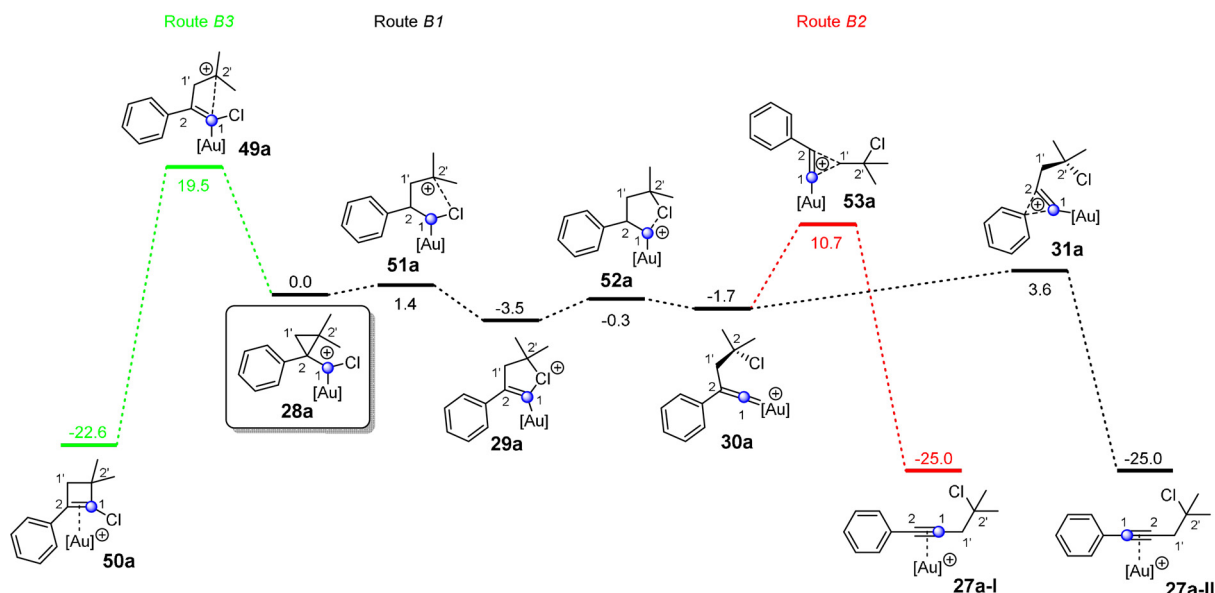


Abbildung 5. Mögliche Reaktionspfade (Route B1, B2 und B3) des Cyclopropylmethylkations **28a**, das durch einen Angriff auf das Kohlenstoffatom C2 im Verlauf der Gold(I)-katalysierten Reaktion des Chloracetylen **3a** und des Alkens **12a** gebildet wird. Die Werte der freien Enthalpie (ΔG in kcal mol^{-1}) wurden mittels B3LYP-D3BJ(SMD) berechnet und beziehen sich auf das Cyclopropylmethylkation **28a**. $[\text{Au}]^+ = \text{JohnPhosAu}^+$.

direkter Nachbarschaft zur aromatischen Einheit gefunden wird.

Wie bereits oben erwähnt, hängt das relative Verhältnis der Alkinkomplexe **21a-I** und **21a-II** für die 1,2-Haloalkinylierung von 1-Phenyl-1-propin (**7a**) von der Energie der Übergangszustände **24a**, **44a** und **46a** ab (Abbildung 3). Während unserer experimentellen Studien haben wir festgestellt, dass das Verhältnis der ^{13}C -markierten Produkte von der Art des verwendeten Alkins beeinflusst wird (siehe Schema 3). Um zu prüfen, ob diese Beobachtung auch durch quantenchemische Rechnungen bestätigt werden kann, haben wir sowohl die Übergangszustände **24**, **44** und **46** als auch die Intermediate **23** und **45** für verschiedene Systeme mittels computerbasierter Methoden untersucht (Abbildung 6 und Tabellen S1-S8). Tatsächlich wird der experimentelle Trend auch in unseren Rechnungen widerspiegelt. Das heißt zum Beispiel, dass der Übergangszustand **44c** (Route B1) für die Gold(I)-katalysierte Dimerisierung von Chlorphenylacetylen (**3a**) um $1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler ist als der entsprechende Übergangszustand **24c** in Route B2. Deshalb wird die bevorzugte Bildung des Enins **21c-I** als Produkt erwartet, welches dem Goldkomplex von $^{13}\text{C}(1)$ -**5a** (siehe Schema 3c) entspricht. Diese Voraussage konnte durch ^{13}C -Markierungsexperimente bestätigt werden, da mehr $^{13}\text{C}(1)$ -**5a** (57 %) gebildet wird (siehe Schema 3c). Ferner sollte sich dieses Verhältnis mit abnehmenden Energieunterschied der beiden Übergangszustände **44** (**46**) und **24** zugunsten des Enins **21-II** (via Route B2) verschieben. Dies sollte auch auf die Gold(I)-katalysierte Dimerisierung von Bromphenylacetylen (**4a**) und auf die Gold(I)-katalysierte Addition von Chlor- und Bromphenylacetylen (**3a**) an das Alkin **7b** zutreffen (Schema 3). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass wir 1-Methoxy-4-(prop-1-yn-1-yl)benzol als Stellvertreter von **7b** für die Rechnungen verwendet haben. In der Tat zeigten die ^{13}C -Markierungsexperimente eine Abnahme der $^{13}\text{C}(1)$ -Enin-

Produkte für diese Reaktionen (40 % für $^{13}\text{C}(1)$ -**6a**, 13 % für $^{13}\text{C}(1)$ -**10a** und 13 % für $^{13}\text{C}(1)$ -**11a**).

Zur weiteren Untersuchung des mechanistischen Verlaufs der Haloalkinylierungsreaktion haben wir überprüft, ob das Verhältnis von **21-I** (entspricht dem $^{13}\text{C}(1)$ -Enin) und **21-II** (entspricht dem $^{13}\text{C}(2)$ -Enin) auch von der Art des Liganden des Goldkomplexes abhängig ist. Dafür wurde die Gold(I)-katalysierte Dimerisierung von ^{13}C -markiertem Chlorphenylacetylen ($^{13}\text{C}(1)$ -**3a**) und die Addition von $^{13}\text{C}(1)$ -**3a** an das Alkin **7b** untersucht, indem der JohnPhos-Ligand durch PMe_3 ausgetauscht wurde (Schema 4 und Abbildung 7). Die katalytisch aktive Spezies Me_3PAu^+ , welche in den Rechnungen angenommen wurde, wird in situ durch Mischen von Me_3PAuCl und AgSbF_6 erzeugt.

Bei der Verwendung von Me_3PAu^+ zeigte sich in unseren experimentellen Studien für beide Reaktionen eine Erhöhung des Anteils der **21-II** entsprechenden Moleküle mit einem Prozentsatz bis zu 98 % ($^{13}\text{C}(2)$ -**5a** und $^{13}\text{C}(2)$ -**10a**, Schema 4). Die Verlagerung hin zu **21-II** konnte ebenfalls durch Rechnungen bestätigt werden. Die berechnete Aktivierungsenergie für die Route B1 ist für Me_3PAu^+ höher als für JohnPhosAu^+ (Abbildung 7). Zum Beispiel ist im Fall der Dimerisierung mit JohnPhosAu^+ die Route B1 energetisch um $1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ gegenüber der Route B2 bevorzugt. Diese Selektivität dreht sich durch die Verwendung von Me_3PAu^+ als Katalysator um, sodass Route B2 um $1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ bevorzugt ist. Diese Umkehr spiegelt sich auch in den experimentellen Ergebnissen wider (Schema 4).

Die Natur des Cyclopropenylmethylkations als Intermediat in Gold(I)-katalysierten Reaktionen

Wie bereits gezeigt, stellt das häufig beschriebene kationische Vinyliden-Intermediat kein Intermediat, sondern ei-

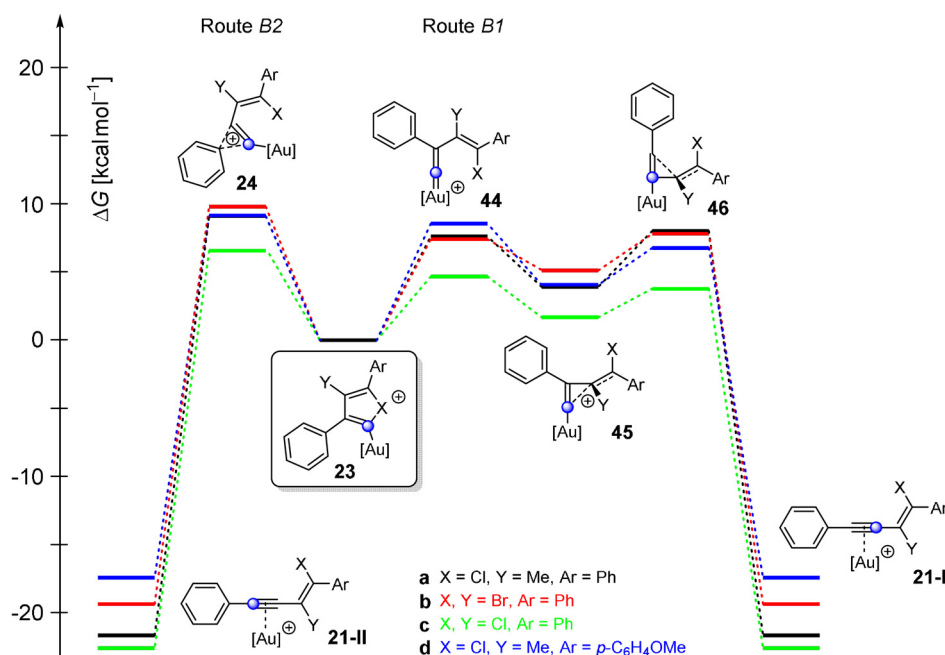
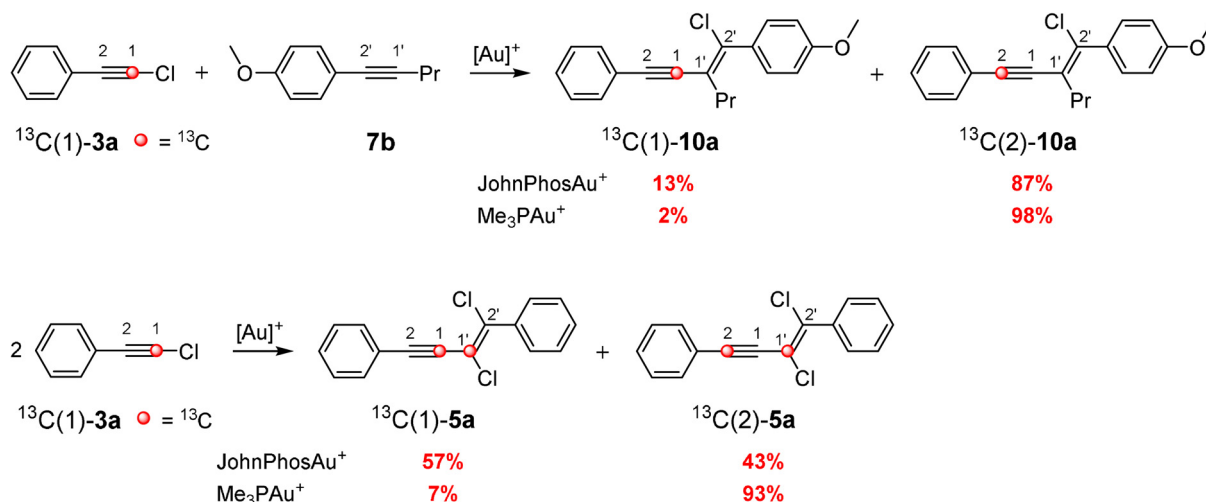


Abbildung 6. Mögliche Reaktionspfade des Haloniumions **23**, die über die Bildung des Cyclopropenylmethylkations **45** (Route B1) oder über eine Arylumlagerung (Route B2) zu den Eninkomplexen **21-I** bzw. **21-II** führen. Die Werte der freien Enthalpie (ΔG in kcal mol^{-1}) wurden mittels B3LYP-D3BJ(SMD) berechnet und beziehen sich auf das Haloniumion **23**. $[\text{Au}]^+ = \text{JohnPhosAu}^+$.



Schema 4. Vergleich der Gold(I)-katalysierten 1,2-Haloalkinylierung von Arylalkinen mittels ^{13}C -markierter Edukte mit unterschiedlichen Phosphinliganden.

nen Übergangszustand für die Haloalkinylierung von Alkinen dar (Abbildung 3). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass dies nicht für die Haloalkinylierung von Alkenen gilt, bei der das Vinylidenkation ein Minimum auf der Potentialhyperfläche darstellt (Abbildung 5). Für die Reaktion von Halogenalkinen mit Alkinen haben wir das Cyclopropenylmethylkation und das Haloniumion als wichtige Intermediate identifizieren können. Das Haloniumion kann auch als ein Vinylidenkation aufgefasst werden, das durch ein Halogenatom stabilisiert ist. An dieser Stelle haben wir uns die Frage gestellt, wie sich die kationische Vinyliden- und Cyclopropenylmethyl-Spezies verhalten, wenn keine Halo-

gensubstitution vorliegt. Daher haben wir die Geometrien der Modellverbindungen **54** und **55** mittels B3LYP-D3BJ berechnet (Abbildung 8 und 9). Als Basissatz wurde 6-311++G(d,p) (für C, H und O) und aug-cc-pVTZ-PP (für Au) verwendet. Anschließend Frequenzanalysen zeigten, dass es sich bei **54a** um einen Übergangszustand handelt, während alle anderen stationären Punkte Minima auf der Potentialhyperfläche darstellen. Des Weiteren haben wir Single-Point-Rechnungen mit demselben Basissatz sowie mittels der Double-Hybrid-Methode B2PLYP^[32] durchgeführt, die sehr verlässliche Daten für hochenergetische Intermediate bei Reaktionen von Alkinen liefert.^[33–36] Um Lösungsmittelf-

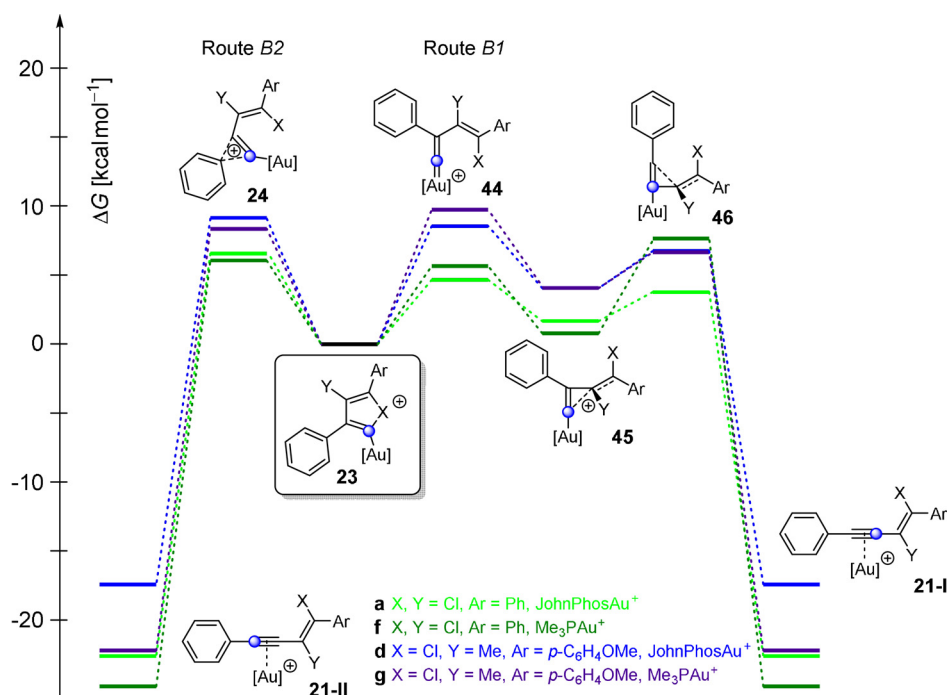


Abbildung 7. Mögliche Reaktionspfade des Haloniumions **23** mit verschiedenen Phosphinliganden, die über die Bildung des Cyclopropenylmethylkations **45** (Route B1) oder über eine Arylumlagerung (Route B2) zu den Eninkomplexen **21-I** bzw. **21-II** führen. Die Werte der freien Enthalpie (ΔG in kcal mol⁻¹) wurden mittels B3LYP-D3BJ(SMD) berechnet und beziehen sich auf das Haloniumion **23**. [Au]⁺ = JohnPhosAu⁺ oder Me₃PAu⁺.

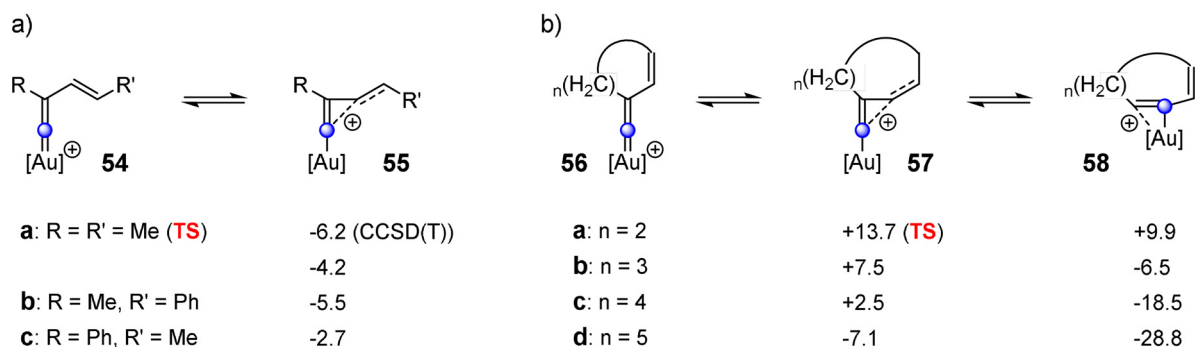


Abbildung 8. a) Relative Energien (ΔE in kcal mol⁻¹) der Vinylidenkationen **54** und der Cyclopropenylmethylkationen **55**. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Daten mittels B2PLYP-D3(SMD)/B3LYP-D3BJ berechnet. b) Relative Energien (ΔE in kcal mol⁻¹) der cyclischen Vinylidenkationen **56**, der Cyclopropenylmethylkationen **57** und der Alkinkomplexe **58**, berechnet mittels B2PLYP-D3(SMD)/B3LYP-D3BJ.

effekte zu berücksichtigen, wurden die B2PLYP-Single-Point-Rechnungen mit dem SMD^[31]-Modell und Dichlorethan als Lösungsmittel durchgeführt. Um den Energieunterschied zwischen dem Übergangszustand **54a** und dem Intermediat **55a** (Abbildung 8) zu berechnen, wurden zusätzlich CCSD(T)^[37]-Rechnungen herangezogen.

Ein Vergleich der Energiewerte zeigt, dass das Cyclopropenylmethylkation **55** in allen Fällen die stabilste Spezies darstellt (Abbildung 8a). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass das Vinylidenkation **54a** einem Übergangszustand entspricht. Das heißt, dass der Energieunterschied und die Natur des stationären Punkts (Minimum oder Maximum) stark vom Substitutionsmuster abhängt. Eine Phenylgruppe in C4-Position erhöht die Stabilität des Cyclopropenylmethylkations **55b**, da die positive Ladung durch das benachbarte aromatische System stabilisiert werden kann. Eine Phenylgruppe in C2-Position stabilisiert das Vinylidenkation **54c**, jedoch bleibt das Cyclopropenylmethylkation **55c** weiterhin das stabilste Intermediat.

Die Abstände und Winkel von **54a** und **55a**, die mittels B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p),aug-cc-pVTZ-PP berechnet wurden, sind in Abbildung 9a aufgeführt. Ein Blick auf die Werte zeigt, dass die Struktur von **55a** keinem gleichschenkligen Dreieck entspricht, da sich die Abstände der Bindungen C1-C3 und C2-C3 signifikant unterscheiden. Die C2-C3-Bindung stellt mit 1.515 Å eine etwas kürzere Einfachbindung dar, während die C2-C3-Bindung einen Wert von 2.046 Å aufweist, was für eine Einfachbindung sehr lang ist.

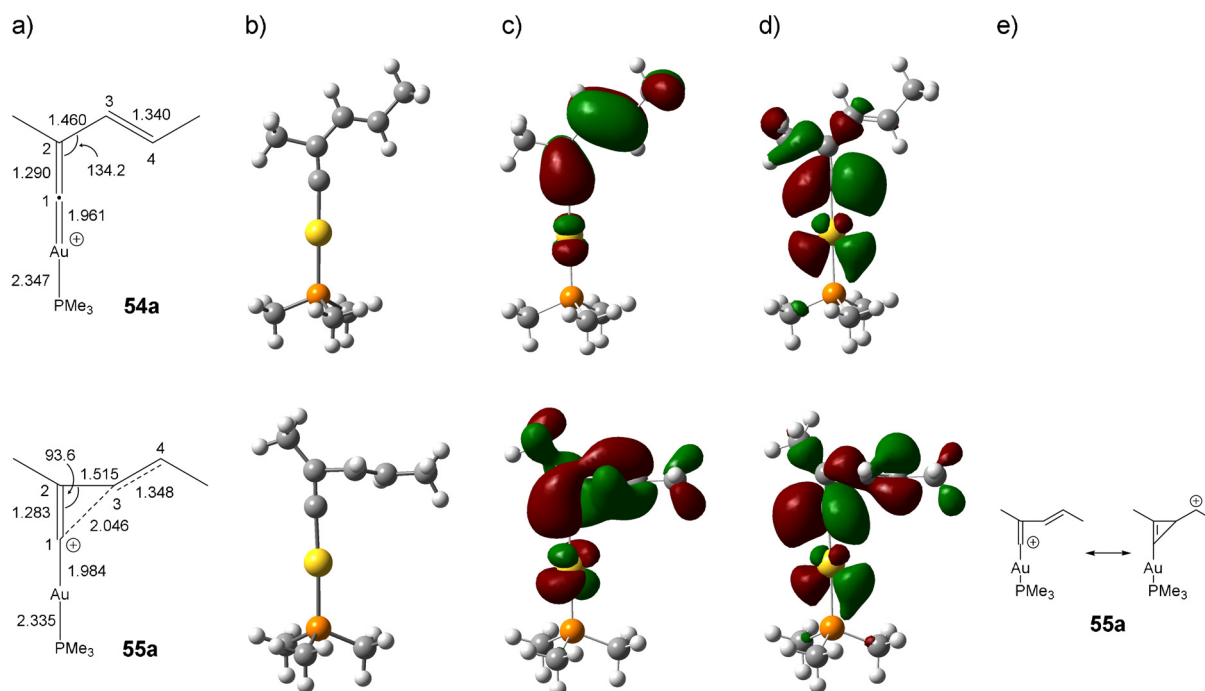


Abbildung 9. Abstände [Å] und Winkel [°] (a), Molekülstrukturen (b) sowie HOMO (c) und LUMO (d) des Vinylidenkations **54a** und des Cyclopropenylmethylkations **55a** berechnet mittels B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p), aug-cc-pVTZ-PP+ECP. e) Resonanzstrukturen des Cyclopropenylmethylkations **55a**.

Bindungen dieser Größenordnung werden häufig bei nicht-klassischen Carbokationen, wie zum Beispiel den Norbornylkationen,^[38] gefunden. Der Winkel C1-C2-C3 in **55a** beträgt 94° und unterscheidet sich merklich zu dem Winkel von **54a** (134°). Die Länge der C2-C3-Bindung in **54a** beträgt 1.460 Å und ist damit deutlich kürzer als diese in **55a** (1.515 Å), was durch die Konjugation von beiden Doppelbindungen (C1=C2 und C3=C4) bedingt wird. Der auffälligste Unterschied in den Grenzorbitalen der beiden Spezies **54a** und **55a** fällt bei Betrachtung der LUMOs auf (Abbildung 9d): Im Fall von **54a** befindet sich der größte Orbitalkoeffizient an dem Kohlenstoffatom C1, während für **55a** die beide Kohlenstoffatome C1 und C4 einen ähnlich großen Orbitalkoeffizienten aufweisen. Folglich wird die elektronische Natur des Cyclopropenylmethylkations **55a** am besten durch die Resonanzstrukturen in Abbildung 9e beschrieben.

Unsere Untersuchungen zeigen eindeutig, dass das Cyclopropenylmethylkation energetisch stabiler als das Vinylidenkation ist. Allerdings wurde bisher nur das kationische Vinyliden-Intermediat in der Literatur als wichtige Spezies für Gold-katalysierte Reaktionen von Alkinen beschrieben.^[21,23,24,39–42] Um dies zu erklären, haben wir das Vinylidenkation **56**, das häufig im Verlauf der intramolekularen Gold(I)-katalysierten Reaktion von Diinen^[6,43] gebildet wird, berechnet und mit dem entsprechenden Cyclopropenylmethylkation **57** bzw. dem umgelagerten Kation **58** verglichen (Abbildung 8b). Dabei haben wir verschiedene Ringgrößen angenommen (fünfgliedriger Ring mit $n=2$ bis zum achtegliedrigen Ring mit $n=5$). Bei dem fünfgliedrigen Ring ($n=2$) wurde das Cyclopropenylmethylkation **57a** als Übergangszustand auf der Potentialhyperfläche lokalisiert. Der dazu

entsprechende umgelagerte Sechsringsring **58a** ist um ca. 10 kcal mol⁻¹ instabiler. Ein Derivat von **57a** wurde bereits als potentieller Übergangszustand für die Bildung eines Vinyliden- und Vinylkations bei der intramolekularen dualen Gold-katalysierten Reaktion von Diinen diskutiert.^[44] Mit zunehmender Ringgröße nimmt die Energie des Cyclopropenylmethylkations **57** ab, welches im Fall von $n=5$ (achtegliedriger Ring) deutlich stabiler als das entsprechende Vinylidenkation **56** ist. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass das Vinylkation **58d** bei größeren Zyklen eher als Gold-Alkin- π -Komplex aufgefasst werden sollte. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass größere Cyclen (achtegliedrige Ringe und größer) die Bildung eines Cyclopropenylmethylkations begünstigen, das dann durch Umlagerung einen Enin-Gold-Komplex bilden kann.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit haben wir die Gold-katalysierte Reaktion von zwei Alkineinheiten umfangreich untersucht. Im Gegensatz zu dem bis dato angenommenen Mechanismus bestimmt nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, nämlich der nukleophile Angriff des Gold-Alkin-Komplexes auf das Alkin, die Verknüpfung der Kohlenstoffatome im finalen Produkt. Ausgehend von einem Haloniumion sind zwei Mechanismen möglich: Der erste verläuft über die Umlagerung eines Arylrestes, während der zweite die Bildung eines Cyclopropenylmethylkations beinhaltet. Die so gebildeten Produkte sind gleich und können nur durch ¹³C-Markierung voneinander unterschieden werden. Des Weiteren zeigen ¹³C-

Markierungsexperimente eindrucksvoll, dass die Verteilung dieser Produkte durch Variation des Substituenten am aromatischen Gerüst und des Goldkatalysators beeinflusst wird, was sich auch mit den quantenchemischen Rechnungen deckt. Ein genauerer Blick auf das Cyclopropenylmethylkation enthüllt, dass diese Spezies generell stabiler als das häufig diskutierte Vinylidenkation ist. Im Fall des kleinsten Vertreters beider Systeme stellt das Vinylidenkation den Übergangszustand zum Cyclopropenylmethylkation dar. Die Bildung des Vinylidenkations wird nur bei dem Einbau in kleinere cyclische Systeme (fünf- bis siebengliedrige Ringe) bevorzugt. Zukünftige Strategien könnten sich dieses Prinzip für die Synthese von größeren cyclischen Eninsystemen zu Nutzen machen, da die Enin-Gold-Komplexe immer aus dem entsprechenden Cyclopropenylmethylkation gebildet werden. Da die Bildung dieses Kations nicht zwangsläufig die Anwesenheit eines Haloniumions erfordert, stellt der Nachweis dieses Schlüsselintermediats auch vorherige publizierte Mechanismen für die Gold-katalysierte Reaktion zweier Alkineinheiten infrage.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; HA 2973/17-1) gefördert. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: C-C-Verknüpfung · DFT-Rechnungen · Enine · Gold-Katalyse · Vinylkationen

- [1] A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266–3325.
- [2] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519.
- [3] D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.
- [4] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.
- [5] A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8064–8105.
- [6] A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4471–4503.
- [7] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072.
- [8] B. M. Trost, J. T. Masters, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2212–2238.
- [9] *Modern Acetylene Chemistry* (Hrsg.: B. M. Trost, C.-J. Li), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [10] P. García, C. Izquierdo, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 629–633.
- [11] M. Kreuzahler, G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9433–9437; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 9519–9524.
- [12] M. E. de Orbe, M. Zanini, O. Quinonero, A. M. Echavarren, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 7817–7822.
- [13] M. Kreuzahler, A. Daniels, C. Wölper, G. Haberhauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1337–1348.
- [14] N. Endo, M. Kanaura, M. P. Schramm, T. Iwasawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2514–2521.
- [15] S. Mader, L. Molinari, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3910–3913.
- [16] Y. Yu, W. Yang, D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1144–1147; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1162–1165.
- [17] A. S. K. Hashmi, W. Yang, Y. Yu, M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1329–1332; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1368–1371.
- [18] S. Sun, J. Kroll, Y. Luo, L. Zhang, *Synlett* **2012**, *23*, 54–56.
- [19] Y. Odabachian, X. F. Le Goff, F. Gagosz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8966–8970.
- [20] W. Wu, H. Jiang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2483–2504.
- [21] X. Zhao, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 12127–12135.
- [22] M. H. Larsen, K. N. Houk, A. S. K. Hashmi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10668–10676.
- [23] A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876.
- [24] I. Braun, A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902–1907.
- [25] M. Kreuzahler, G. Haberhauer, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8210–8224.
- [26] Y.-B. Bai, Z. Luo, Y. Wang, J.-M. Gao, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5860–5865.
- [27] B. Miehl, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200–206.
- [28] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [29] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [30] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- [31] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [32] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108.
- [33] A. Janiszewski, J. Fax, G. Haberhauer, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1010–1021.
- [34] S. Fabig, A. Janiszewski, M. Floß, M. Kreuzahler, G. Haberhauer, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7878–7885.
- [35] M. Kreuzahler, S. Fabig, G. Haberhauer, R. Gleiter, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13572–13582.
- [36] S. Fabig, G. Haberhauer, R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1833–1843.
- [37] G. D. Purvis III, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910–1918.
- [38] T. Laube, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 399–405.
- [39] F. Gagosz, *Synthesis* **2019**, *51*, 1087–1099.
- [40] R. J. Harris, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6867–6869; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6971–6973.
- [41] A. S. K. Hashmi, M. Wietek, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10633–10637; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10785–10789.
- [42] L. Ye, Y. Wang, D. H. Aue, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31–34.
- [43] G. dos Passos Gomes, I. V. Alabugin, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3406–3416.
- [44] M. H. Vilhelmsen, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1901–1908.

Manuskript erhalten: 30. April 2020

Akzeptierte Fassung online: 9. Juni 2020

Endgültige Fassung online: 10. August 2020