

- $0.0080 \pm 0.0005 \text{ s}^{-1}$ ($c_0(\text{Cuprat}) = 0.075 \text{ M}$), $0.009 \pm 0.001 \text{ s}^{-1}$ ($c_0(\text{Cuprat}) = 0.10 \text{ M}$).
- [11] Geschwindigkeitskonstanten k für die 1,4-Addition von $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiI}$ an das Enon **8**: $0.0011 \pm 0.0002 \text{ s}^{-1}$ (204 K), $0.0016 \pm 0.0005 \text{ s}^{-1}$ (208 K), $0.0046 \pm 0.0003 \text{ s}^{-1}$ (211 K), $0.009 \pm 0.001 \text{ s}^{-1}$ (215 K), $0.0080 \pm 0.0005 \text{ s}^{-1}$ (215 K), $0.009 \pm 0.001 \text{ s}^{-1}$ (215 K), $0.012 \pm 0.001 \text{ s}^{-1}$ (215 K).
- [12] Geschwindigkeitskonstanten k für die 1,6-Addition von $\text{Me}_2\text{CuLi} \cdot \text{LiI}$ an das Enin **9**: $0.00012 \pm 0.00004 \text{ s}^{-1}$ (208 K), $0.00052 \pm 0.00008 \text{ s}^{-1}$ (211 K), $0.00067 \pm 0.00008 \text{ s}^{-1}$ (215 K), $0.00145 \pm 0.00008 \text{ s}^{-1}$ (219 K), $0.00154 \pm 0.00005 \text{ s}^{-1}$ (221 K), $0.0036 \pm 0.0009 \text{ s}^{-1}$ (223 K), $0.0078 \pm 0.0003 \text{ s}^{-1}$ (230 K).
- [13] a) P. J. Robinson, K. A. Holbrook, *Unimolecular Reactions*, Wiley, London, 1972, S. 189–205; b) R. H. DeWolfe in *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 9 (Hrsg.: C. H. Bamford, C. F. H. Tipper), Elsevier, Amsterdam, 1973, S. 460–481.
- [14] Analoge mechanistische Modelle können für Cupratadditionen an jeden beliebigen Michael-Acceptor entworfen werden, wobei ggf. mehrere Umlagerungsschritte des Typs **10** \rightarrow **11** nötig sind, um zum experimentell beobachteten Regioisomer zu gelangen.^[1]

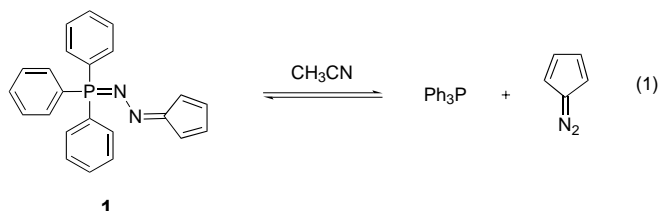
Ein geträgertes Phosphazin als stabiles und nützliches Reagens in der Drei-Komponenten-Synthese substituierter (Cyclopentadienyl)-tricarboxylrhenium-Komplexe**

Filippo Minutolo und John A. Katzenellenbogen*

In den letzten Jahren hat der Einsatz von Reagentien und Katalysatoren, die an anorganische oder organische Träger gebunden sind, zunehmend Interesse geweckt,^[1] da sie über einige offensichtliche Vorteile gegenüber ihren löslichen Analoga verfügen: Sie lassen sich aus der Reaktionsmischung durch einfaches Filtrieren entfernen und können oftmals zurückgewonnen und wiederverwendet werden. Hier berichten wir über die Herstellung und den Einsatz eines geträgerten stabilen Diazocyclopentadien($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$)-Analogons, das als sichere und lagerfähige Quelle für $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ in der Synthese substituierter Cyclopentadienyl-Re(CO)₃-Komplexe genutzt werden kann.

Über die Verwendung von „freiem“ $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ in der Synthese Halogen-substituierter Cyclopentadienylrheniumkomplexe wurde bereits vor über zwanzig Jahren berichtet.^[2] Erst vor kurzem jedoch entdeckten wir, daß $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ gleichzeitig und effizient mit einem [*fac*-Re(CO)₃]⁺-Vorläufer^[4] und externen Nucleophilen, wie Carboxylaten,^[3a] in einer Eintopfreaktion (Drei-Komponenten-Reaktion) innerhalb kurzer Zeit unter Bildung acyloxysubstituierter Cyclopentadienyl-Re(CO)₃-Komplexe reagiert. Inzwischen konnten wir diese Reaktion auch für die Synthese von Kohlenstoff-

substituierten Cyclopentadienyl-Re(CO)₃-Komplexen nutzen, indem wir Boronsäuren als Kohlenstoff-Nucleophile einsetzten;^[3b] diese Umsetzung ist eine neue Methode der C-C-Verknüpfung auf der Basis von Boronsäuren, die keinen Katalysator wie Palladium benötigt. Unsere Ergebnisse waren sehr ermutigend, besonders im Hinblick auf eine mögliche Verwendung dieser Reaktion für die Radiomarkierung biologisch interessanter Moleküle mit (Cyclopentadienyl)tricarboxyl-Komplexen, die die Radionuclide ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re oder ^{99m}Tc enthalten. Die hohe Instabilität von $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ ^[5] bedeutete jedoch für die Verwendung der Drei-Komponenten-Reaktion zur Routineherstellung von Radiopharmazeutika ein großes Problem: Dieses Schlüsselreagens muß in Lösung (gewöhnlich in Pentan),^[6] bei niedrigen Temperaturen (z. B. -40°C) und im Dunkeln gelagert werden; trotz aller Vorsichtsmaßnahmen kann es dennoch wegen seiner schnellen Zersetzung nicht länger als ein paar Wochen aufbewahrt werden. Damit aber ist diese Art der Radiomarkierung in medizinischen Einrichtungen kaum praktisch zu nutzen. Daher begannen wir, nach alternativen Reagentien Ausschau zu halten, die bei besserer Stabilität und besserer Handhabbarkeit über dieselbe gute Reaktivität wie $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ verfügen. Im Mittelpunkt unseres Interesses stand das Phosphazin **1**, ein Addukt aus $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ und Triphenylphosphan,^[7] von dem bekannt ist, daß es unter üblichen Laborbedingungen (feuchte Luft, Raumtemperatur, Licht, Erschütterungen) stabil ist.^[8] Beispielsweise wird über **1** der Gehalt an Diazocyclopentadien in Lösung gravimetrisch ermittelt.^[8b] Erfreulicherweise dissoziiert **1** in Acetonitril, dem Lösungsmittel, das wir für unsere Reaktion nutzen, leicht in Ph_3P und die freie Azoverbindung [Gl. (1)].^[3] Bei 23°C liegt es bereits



in beträchtlichem Maße dissoziiert vor [Gl. (2); K_{diss} wurde durch NMR-Analyse einer [D_3]Acetonitril-Lösung von **1** im Gleichgewicht erhalten] und bildet unter typischen Reaktionsbedingungen (80°C) durch weitere Dissoziation genügend freies $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ für eine ausreichende Reaktivität, wie wir

$$K_{\text{diss}}(23^\circ\text{C}) = \frac{[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2][\text{Ph}_3\text{P}]}{[\textbf{1}]} = 4.0 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1} \quad (2)$$

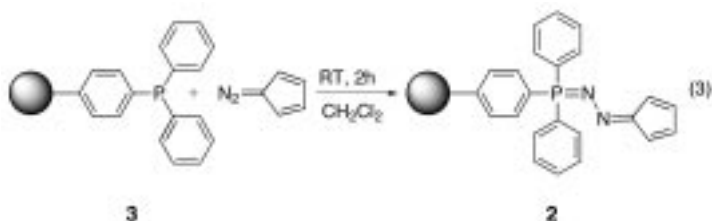
in Voruntersuchungen mit Carboxylaten nachweisen konnten. Das bei der Dissoziation von **1** gebildete freie Triphenylphosphan machte die Reinigung der Produkte jedoch sehr problematisch, da es von den meisten der gebildeten Komplexe kaum abgetrennt werden konnte. Dadurch nahm die Ausbeute an isolierten Produkten ab, wenn **1** anstelle von freiem $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ verwendet wurde.

Um dieses Problem zu umgehen, entschieden wir uns, ein Polymer-gebundenes Phosphazin, **2**, zu verwenden, damit das Phosphan am Ende der Reaktion durch Filtrieren entfernt

[*] Prof. Dr. J. A. Katzenellenbogen, Dr. F. Minutolo
Department of Chemistry, University of Illinois
600 S. Mathews Avenue, Box 37-5, Urbana, IL 61801 (USA)
Fax: (+1) 217-333-7325
E-mail: jkatzene@uiuc.edu

[**] Diese Arbeit wurde durch die National Institutes of Health und das Department of Energy sowie die W. M. Keck Foundation und die National Science Foundation (NMR-Ausstattung) gefördert.

werden könnte, was die Aufarbeitung und Reinigung beträchtlich vereinfachen sollte. Das heterogene Reagens **2** wurde durch Behandeln einer Suspension von an einen Polystyrolträger gebundenem Triphenylphosphan, **3**,^[9] in Dichlormethan mit einer Lösung von $C_5H_4N_2$ in Pentan hergestellt [Gl. (3)]. Man erreichte eine 85prozentige Funktionalisierung des Polymers nach nur zwei Stunden bei Raumtemperatur.



Der Gehalt an $C_5H_4N_2$ im heterogenen Reagens **2** wurde auf mehrere Arten bestimmt. Die Elementaranalyse (%N) kann zur Bestimmung des Funktionalisierungsgrades verwendet werden; sie unterscheidet jedoch nicht zwischen kovalent gebundenem, d. h. als Phosphazin stabilisiertem $C_5H_4N_2$ und Material, das einfach im polymeren Netzwerk eingeschlossen ist, aber noch als freie, instabile Diazoverbindung vorliegt. Um sicher zu sein, daß nicht umgesetztes $C_5H_4N_2$ aus dem Polymer vollständig ausgewaschen wurde, analysierten wir **2** mittels IR- und Festkörper-NMR-Spektroskopie. Freies $C_5H_4N_2$ zeigt die sehr starke, charakteristische IR-Absorption der asymmetrischen Streckschwingung kumulierter C-N-N-Doppelbindungen bei 2100 cm^{-1} . Das Fehlen dieser Absorption beim Polymer **2** (wie auch beim monomeren Phosphazin **1**) zeigte, daß der Stickstoffgehalt, der durch Elementaranalyse gefunden wurde, ausschließlich von geträgertem Phosphazin stammte. Darüber hinaus traten weitere für Phosphazine typische Banden im IR-Spektrum von **2** auf: $\nu = 1517\text{ (v}_{C=N}\text{)}, 1102\text{ (v}_{P=N}\text{)}, 974\text{ cm}^{-1}\text{ (v}_{N-N}\text{)}$.

Zur weiteren Bestätigung dieser Ergebnisse führten wir eine ^{31}P -MAS-NMR-Analyse von **2** durch (Abbildung 1). Das Spektrum zeigt zwei Signale, ein intensives bei $\delta = 21.10$, das

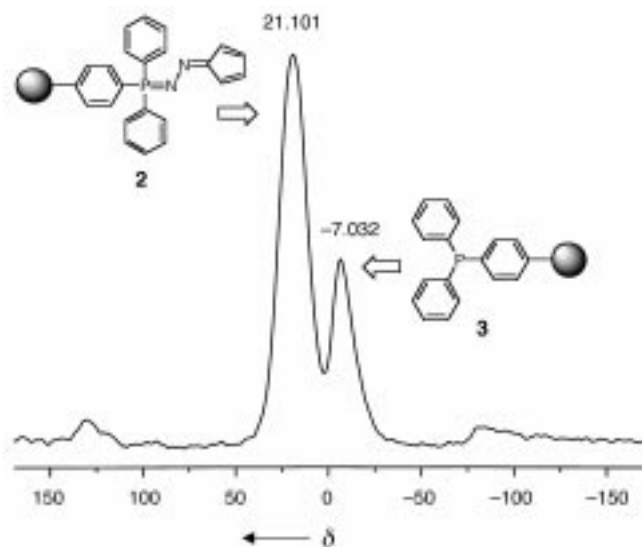


Abbildung 1. ^{31}P -MAS-NMR-Spektrum von **2**.

den funktionalisierten P-Atomen zuzuordnen ist, und ein schwächeres bei $\delta = -7.03$, das von nicht umgesetzten Phosphaneinheiten im Polymer stammt. Die chemischen Verschiebungen stimmen recht gut mit denen der löslichen Analoga in CDCl_3 überein: freies **1**: $\delta = 23.23$; Ph_3P : $\delta = -2.29$. Das ^{31}P -MAS-NMR-Spektrum des ursprünglichen geträgerten Phosphans **3** enthielt ein einzelnes Signal bei $\delta = -6.77$, was die Zuordnung des schwächeren Signals in Abbildung 1 bestätigt.

Wie wir erwartet hatten, war das auffallendste Merkmal von **2** seine große Stabilität. Nach vielen Monaten (bisher 11 Monate) Lagerung im Labor ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen zeigt es keinerlei Anzeichen von Zersetzung (Elementaranalyse, NMR, IR). Um seine Reaktivität zu prüfen, wurde **2** in der Drei-Komponenten-Reaktion mit unterschiedlichen Nucleophilen verwendet. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse von Umsetzungen mit Heteroatom-Nucleophilen (Br^- und Carboxylate) gemäß Gleichung (4) ($\text{L} = \text{CH}_3\text{CN}$) zusammengefaßt. Sie belegen für **2** dieselbe gute Reaktivität wie für freies $C_5H_4N_2$.^[3a]

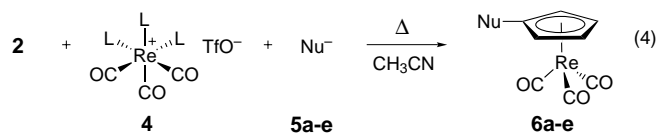


Tabelle 1. Vergleich der Reinausbeuten an den substituierten Cyclopentadienyl- $\text{Re}(\text{CO})_3$ -Komplexen **6**, die mit den Heteroatom-Nucleophilen **5** unter Verwendung von freiem Diazocyclopentadien bzw. dem geträgerten Reagens **2** [Gl. (4)] erhalten wurden.

Eintrag	Nu^-	Produkt	Ausbeute [%] ^[a] mit $C_5H_4N_2$ ^[b]	mit 2 ^[c]
1	Br^- 5a	6a	67	71
2	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$ 5b	6b	69	67
3	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$ 5c	6c	59	60
4	$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$ 5d	6d	72	71
5	$\text{Ph-CH(Boc)-C}(=\text{O})\text{O}^-$ 5e	6e	60	64

[a] Die Ausbeuten an den durch Säulenchromatographie gereinigten Komplexen beziehen sich auf den Vorläuferkomplex $(\text{Et}_4\text{N})_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$,^[10] der zur In-situ-Herstellung von **4** verwendet wurde.^[3a] [b] Siehe Lit. [3a]. [c] 0.050 mmol **4**, 0.10 mmol Nu^- , 39 mg **2** (enthält 0.075 mmol $C_5H_4N_2$), 2.5 mL CH_3CN , 80°C , 45 min. Die Carboxylate **5b**, **5d** und **5e** wurden in situ aus den entsprechenden Carbonsäuren (0.1 mmol) mit 0.2 mmol Et_3N hergestellt; **5c** wurde als das handelsübliche Natriumsalz eingesetzt.

Die Ergebnisse der Umsetzungen mit Boronsäuren als Kohlenstoff-Nucleophilen [Gl. (5)] sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Hier sind die mit **2** erzielten Ausbeuten im allgemeinen etwas geringer (mit Ausnahme von Eintrag 2) als die mit $C_5H_4N_2$ erzielten,^[3b] liegen aber immer noch in einem

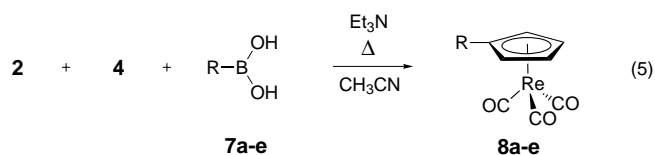


Tabelle 2. Vergleich der Reinausbeuten an den substituierten Cyclopentadienyl-Re(CO)₂-Komplexen **8**, die mit den Boronsäuren **7** unter Verwendung von freiem Diazocyclopentadien bzw. dem geträgerten Reagens **2** [Gl. (5)] erhalten wurden.

Eintrag	Boron-säure	R	Komplex	Ausbeute [%] ^[a] mit C ₅ H ₄ N ₂ ^[b]	mit 2 ^[c]
1	7a		8a	64	53
2	7b		8b	34	41
3	7c		8c	74	56
4	7d		8d	51	45
5	7e		8e	72	50

[a] Siehe Tabelle 1. [b] Siehe Lit. [3b]. [c] 0.050 mmol **4**, 0.50 mmol Boronsäure, 1.0 mmol Et₃N, 39 mg **2** (enthält 0.075 mmol C₅H₄N₂), 2.5 mL CH₃CN, 80 °C, 45 min.

annehmbaren Bereich (um 50 %), wenn man bedenkt, daß bei dieser komplexen Reaktion eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-σ-Bindung und eine η⁵-Cyclopentadienyl-Rhenium-Bindung gleichzeitig gebildet werden. Hervorzuheben ist die große Toleranzbreite dieser Reaktion; es wird eine Vielzahl funktioneller Gruppen, darunter die von Alkoholen, Phenolen, Amiden und Ketonen, toleriert. Auch schwefelhaltige Heterocyclen wie Thiophene können eingesetzt werden, wie die Synthese des Thienyl-substituierten Komplexes **8e** belegt (Tabelle 2, Eintrag 5).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das hier beschriebene Festphasenreagens **2** große Sicherheit, gute Handhabbarkeit und ausgezeichnete Lagerungseigenschaften mit einer guten Reaktivität in der Synthese substituierter Cyclopentadienyl-Re(CO)₂-Komplexe vereint. Seine Eignung als Bestandteil von „Laborkits“ sollte die Verwendung der Drei-Komponenten-Reaktion zur Herstellung von Radiopharmazeutika, die Organometallkomplexe von Re^I und, wegen der chemischen Analogie, Tc^I[11] enthalten, in medizinischen Einrichtungen erleichtern. Der Einsatz dieser Reaktion mit so instabilen Reagentien wie dem freien Diazocyclopentadien wäre nicht möglich. Außerdem sollte dieser geträgerte/stabilisierte Cyclopentadienyl-Vorläufer die Synthese von Halbsandwichkomplexen anderer Metalle ermöglichen.

Experimentelles

Diazocyclopentadien (1.78 M in Pentan) wurde nach Lit. [6b] hergestellt. Das geträgerte Triphenylphosphan **3** und alle anderen Chemikalien wurden über den Chemikalienhandel bezogen, wenn nicht anders angegeben. Die Boronsäure **7d** wurde nach Lit. [12] aus 1-Nonin hergestellt. Über die Charakterisierung und über Details zur Reinigung der Komplexe **6a**,^[2] **6b–e**^[3a] und **8a–d**^[3b] wurde schon berichtet.

2: Bei Raumtemperatur wurden 4 mL (1.2 Äquiv.) der 1.78 M Lösung von Diazocyclopentadien in Pentan zu einer gut gerührten Suspension von **3** (2.0 g, ca. 5.6 mmol P) in CH₂Cl₂ (15 mL) gegeben. Es wurde 2 h weitergerührt, mit 30 mL Et₂O versetzt und das unlösliche, orangefarbene Polymer abfiltriert. Nach dem Waschen mit Et₂O (3 × 10 mL) und dem Trocknen im Vakuum erhielt man 2.4 g **2** als orangefarbenes Pulver. Die Elementaranalyse ergab 5.39 % N, was einer 85proz. Funktionalisierung der Phosphaneinheiten entspricht. IR (CH₂Cl₂-Film): ν̄ = 1517 (C=N), 1102 (P=N), 974 cm⁻¹ (N=N); ³¹P-MAS-NMR (121 MHz, in Substanz, externe Referenz: H₃PO₄; siehe Abbildung 1): δ = 21.10 (Phosphazin), –7.03 (Phosphan).

8e (Tabelle 2, Eintrag 5): Schmp. 86 °C; R_f (Kieselgel, Hexan) = 0.14; IR (KBr): ν̄ = 2018 (ν(CO)_{as}), 1910 cm⁻¹ (ν(CO)_s); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1 H, H5 Thienyl), 7.28 (dd, J = 2.9, 1.5 Hz, 1 H, H2 Thienyl), 7.07 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1 H, H4 Thienyl), 5.67 (pseudo t, J = 2.2 Hz, 2 H, Ha C₅H₄Ar), 5.37 (pseudo t, J = 2.2 Hz, 2 H, Hβ C₅H₄Ar); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 194.04 (CO), 132.72 (C4 Thienyl), 126.64, 126.20, 121.59 (C3 Thienyl), 103.91 (C4 C₅H₄Ar), 84.01, 81.63 (C3 C₅H₄Ar); MS (70 eV): m/z (%): 418 (100) [M⁺, ¹⁸⁷Re], 416 (62) [M⁺, ¹⁸⁵Re], 390 (36) [M⁺ – CO, ¹⁸⁷Re], 388 (23) [M⁺ – CO, ¹⁸⁵Re], 362 (60) [M⁺ – 2CO, ¹⁸⁷Re], 360 (37) [M⁺ – 2CO, ¹⁸⁵Re].

Eingegangen am 24. November 1998 [Z 12710]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1617–1620

Stichwörter: Cyclopentadienide • Diazoverbindungen • Heterogenisierte Reagentien • Mehrkomponenten-Reaktionen • Rhenium

- [1] a) S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217–1239, zit. Lit.; b) G. W. Kabalka, R. M. Pagni, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7999–8065; c) J. H. Clark, A. P. Kybett, D. J. Macquarrie, *Supported Reagents: Preparation, Analysis, and Applications*, VCH, Weinheim, **1992**.
- [2] W. A. Herrmann, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2458–2460.
- [3] a) F. Minutolo, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4514–4515; b) F. Minutolo, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13264–13265.
- [4] R. Alberto, R. Schibli, P. A. Schubiger, *Polyhedron* **1996**, 15, 1079–1089, zit. Lit.
- [5] A. G. Wedd, *Chem. Ind. (London)* **1970**, 109–109.
- [6] a) M. Regitz, A. Liedhegener, *Tetrahedron* **1967**, 23, 2701–2708; b) K. J. Reimer, A. Shaver, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 239–252.
- [7] Für eine kristallographische Analyse der Elektronenverteilung in **1** siehe: F. Minutolo, S. R. Wilson, J. A. Katzenellenbogen, *Acta Crystallogr., Sect. C*, im Druck.
- [8] a) F. Ramirez, S. Levy, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 2036–2037; b) T. Weil, M. Cais, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2472–2472.
- [9] Das geträgerte Phosphan **3** wurde zunächst in Wittig-Reaktionen eingesetzt, da dort die Abtrennung des Phosphans häufig ähnlich problematisch ist: M. Bernard, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 326–332.
- [10] R. Alberto, A. Egli, U. Abram, K. Hegetschweiler, V. Gramlich, P. A. Schubiger, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 2815–2820.
- [11] „Technetium und Rhenium“; N. M. Boog, H. D. Kaesz in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: G. Wilkinson, G. F. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 161–242; siehe auch Lit. [3a].
- [12] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249–5255.