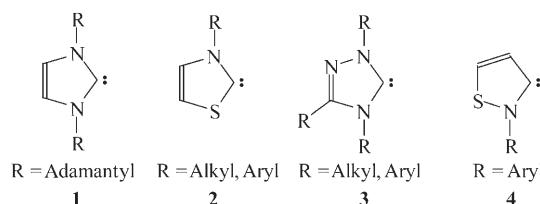


Synthese stabiler Isothiazolcarbene

Janine Wolf,* Winfried Böhlmann, Matthias Findeisen, Thomas Gelbrich, Hans-Jörg Hofmann und Bärbel Schulze*

Professor Peter Welzel zum 70. Geburtstag gewidmet

Ein wichtiger Schritt für das Verständnis der Struktur und Reaktivität von Carbenen war die Isolierung von Singulettcarbenen mit Heteroatomsubstituenten.^[1] Einer Idee von Wanzlick und Mitarbeitern^[2a,b] folgend, Carbone durch Aminogruppen zu stabilisieren, synthetisierten Arduengo et al. 1991 das erste kristalline Carben, 1,3-Di(1-adamantyl)imidazol-2-yliden (**1**).^[3a] Carbone des Typs **1** sind aromatisch stabilisiert.^[4] In den letzten 15 Jahren ist die Zahl solcher

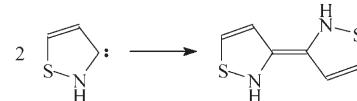


Carbene kontinuierlich gestiegen.^[1-3,5] Neben Imidazol-2-ylidenen vom Typ **1** wurden auch 1,3-Thiazol-2-ylidene **2**^[6] und 1,2,4-Triazol-3-ylidene **3**^[1a,6c,7] erhalten.

Während relativ viele stabile Carbone der Typen **1-3** bekannt sind, gibt es nur wenige stabile acyclische und nicht-

konjugierte cyclische Carbone.^[2c-f] Weiterhin fällt auf, dass zwar stabile Imidazolyl-2- und 1,3-Thiazol-2-ylidene zugänglich sind, Isothiazol-3-ylidene **4** bislang hingegen nicht isoliert werden konnten. Dies ist nicht überraschend, wenn man einige thermodynamische und kinetische Merkmale typischer Carbenreaktionen von **1**, **2** und **4** ($\text{R} = \text{H}$) mithilfe quanten-chemischer Methoden abschätzt und vergleicht (Details zu den Ab-initio-Rechnungen finden sich in den Hintergrundinformationen). So lassen die Reaktionsenthalpien und freien Reaktionsenthalpien der Carbendimerisierung in Tabelle 1

Tabelle 1: Reaktionsenthalpien und freie Reaktionsenthalpien [kcal mol^{-1}] für die Dimerisierung des Isothiazol-Singulettcarbens und seines 2,4,5-Triphenylderivats.^[a]



yliden	ΔH	ΔG
Imidazol-2-	-15.2	-3.2
Thiazol-2-	-38.2	-27.0
Isothiazol-3-	-50.2	-37.3
2,4,5-Triphenylisothiazol-3-	-34.1	-20.1

[a] Werte im Vergleich mit den entsprechenden Daten für die Singulettcarbene von Imidazol und Thiazol, abgeschätzt auf dem B3LYP/6-31G*-Niveau der Ab-initio-MO-Theorie. Siehe auch Lit. [1c] und [8].

darauf schließen, dass die Tendenz zur Bildung der Dimere der Isothiazol-3-ylidene höher ist als jene der beiden anderen heterocyclischen Carbentypen. Bemerkenswert ist auch die geringere Stabilität von Isothiazol-3-ylidene, die sich aus den berechneten freien Reaktionsenthalpien und freien Aktivierungsenthalpien für die wechselseitige Umwandlung von Carben und Heterocyclus über eine 1,2- oder 2,3-H-Wandlung über einen nichtplanaren Übergangszustand ergibt (Tabelle 2). Offensichtlich ist die Bildung der Isothiazolcarbene hier sowohl aus thermodynamischen wie auch aus kinetischen Gründen benachteiligt.

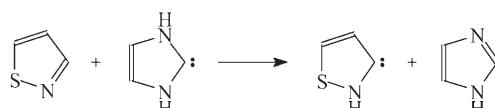
Diesen Trend bestätigen auch die Daten für isodesmische Reaktionen zwischen den verschiedenen Heterocyclen und ihren Singulettcarbenen. So beträgt die freie Reaktionsenthalpie für die Reaktion von Isothiazol mit Imidazol-2-yliden zu Isothiazol-3-yliden und Imidazol entsprechend Schema 1 10.9 kcal mol^{-1} und für die analoge Reaktion von Isothiazol mit Thiazol-2-yliden zu Isothiazol-3-yliden und Thiazol 8.3 kcal mol^{-1} . Es ist anzunehmen, dass die Stabilität von Isothiazol-3-ylidene durch geeignete Substituenten erhöht

[*] Dipl.-Chem. J. Wolf, Prof. Dr. B. Schulze
Institut für Organische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-973-6599
E-Mail: janine.fahrig@web.de
bschulze@chemie.uni-leipzig.de
Dr. W. Böhlmann
Institut für Experimentelle Physik II
Universität Leipzig
Linné-Straße 5, 04103 Leipzig (Deutschland)
Dr. M. Findeisen
Institut für Analytische Chemie
Universität Leipzig
Linné-Straße 3, 04103 Leipzig (Deutschland)
Dr. T. Gelbrich
School of Chemistry
University of Southampton Highfield
Southampton, SO17 1BJ (Großbritannien)
Prof. Dr. H.-J. Hofmann
Institut für Biochemie
Universität Leipzig
Brüderstraße 34, 04103 Leipzig (Deutschland)
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 2: Freie Reaktionsenthalpien und freie Aktivierungsenthalpien [kcal mol^{-1}] für die 2,3-H-Wanderung im Isothiazol-3-yliden/Isothiazol-Paar.^[a]

yliden	ΔG	ΔG^\ddagger
Imidazol-2-	−30.1	40.9
Thiazol-2-	−32.7	42.2
Isothiazol-3-	−41.0	33.5

[a] Im Vergleich mit der 1,2-H-Wanderung in den Imidazol-2-yliden/Imidazol- und Thiazol-2-yliden/Thiazol-Paaren, abgeschätzt auf dem B3LYP/6-31G*-Niveau der Ab-initio-MO-Theorie.

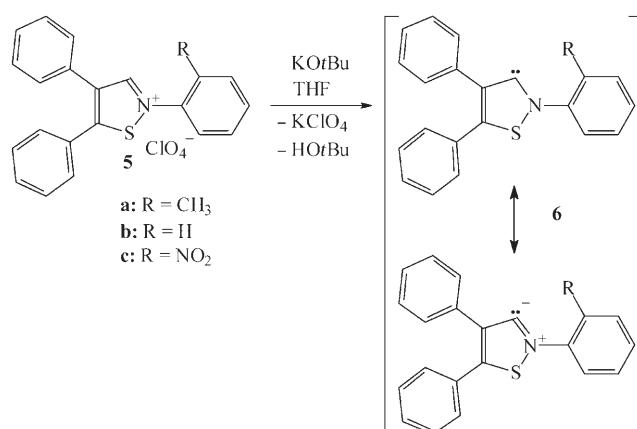


Schema 1. Isodesmische Reaktion von Isothiazol/Imidazol mit dem entsprechenden Singulettcarben.

werden kann. Tatsächlich sind z.B. die berechneten Dimerisierungsenergien für 2-Aryl-4,5-diphenyl-substituierte Isothiazolylidene mit denen für die Imidazol- und Thiazolylidene vergleichbar (Tabelle 1).

Hier berichten wir über die Synthese der ersten stabilen substituierten Singulettcarbene **6** des Isothiazols, die durch Deprotonierung von Isothiazoliumperchloraten **5** erhalten werden können (Details zur Synthese finden sich in den Hintergrundinformationen). Die Isothiazoliumsalze **5** sind durch intramolekulare Cyclokondensation aus 2,3-Diphenyl-3-thiocyanatoprop-2-enal und Anilinen in Gegenwart von Perchlorsäure zugänglich.^[9,10] Bislang war bekannt, dass Isothiazoliumsalze mit einer 5-Methyl- oder 5-Methylengruppe am Isothiazolring mit Aminen zu Thiadiazapentalenen,^[9,11] spirocyclischen Isothiazoliumsalzen^[12] und Thianthrenen^[12a] reagieren. Die Deprotonierung der 2-Aryl-4,5-diphenylisothiazoliumperchlorate **5a–c** durch Kalium-*tert*-butoxid in absolutem Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur liefert die stabilen 2-Aryl-4,5-diphenylisothiazol-3-ylidene **6a–c** nach Eliminierung von Kaliumperchlorat und *tert*-Butylalkohol (Schema 2). Die reinen Ylidene **6a–c** sind gelbe, kristalline Feststoffe (siehe Hintergrundinformationen).

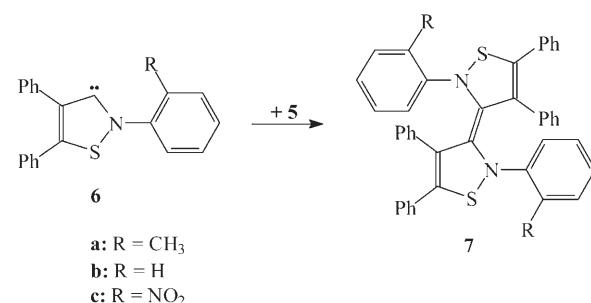
Die Carbenstruktur von **6a–c** konnte durch NMR-Spektroskopie im Festkörper und in Lösung bestätigt werden. Die ¹³C-NMR-Verschiebungen liegen für das Carbenkohlenstoffatom in Lösung bei $\delta = 194.3$ – 195.7 ppm, im Festkörper bei $\delta = 191.7$ – 201.4 ppm. Sie entsprechen damit in etwa den für Imidazol-2-ylidene gefundenen Verschiebungen, während das Signal des 1,3-Thiazol-2-ylidens bei $\delta = 254.3$ ppm auftritt.^[6a] Die Tatsache, dass die ¹³C-CP-MAS-NMR-spektroskopischen Untersuchungen (CP = cross polarization, MAS = magic angle spinning) durchgeführt werden konnten, belegt die Stabilität der Isothiazolcarbene außerhalb der Lösung. Die Entstehung der Carbone ließ sich *in situ* durch ¹³C-NMR-spektroskopische Messungen anhand des bei $\delta = 194.0$ –



Schema 2. Synthese von **6a–c** durch Deprotonierung von **5a–c**.

194.8 ppm auftauchenden Signals für das C-3-Atom verfolgen. Die Molekülpeaks in den Massenspektren entsprechen den erwarteten Carbenmassen.

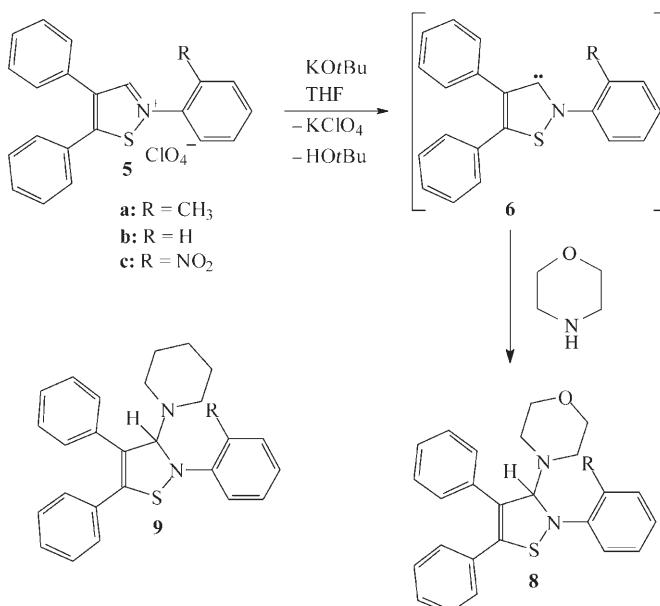
Alle isolierten Isothiazol-3-ylidene **6a–c** gehen typische Carbenreaktionen ein. So dimerisieren sie gemäß Schema 3



Schema 3. Synthese der Isothiazol-3-ylidendimere **7a–c**.

zu den Derivaten **7a–c** (siehe *Experimentelles* und Hintergrundinformationen). Die auf B3LYP/6-31G*-Niveau berechneten freien Dimerisierungsenthalpien für **7a**, **b** und **c** betragen -15.8 , -20.1 bzw. -25.7 kcal mol^{-1} , wonach das 2-(*o*-Tolyl)-substituierte Carben **6a** stabiler ist als das unsubstituierte und das *o*-Nitroderivat (siehe auch Tabelle 1).

Die Isothiazoliumperchlorate **5** liefern in Gegenwart von Kalium-*tert*-butoxid in absolutem THF die Isothiazol-3-ylmorpholine **8**. Offensichtlich reagieren die intermedial entstehenden Isothiazol-3-ylidene *in situ* mit Morphin über eine typische Einschubreaktion in die polare N-H-Bindung (Schema 4) zu den Morpholinderivaten **8** (siehe *Experimentelles* und Hintergrundinformationen). Einschubreaktionen finden auch als Nebenreaktionen während der Carbensynthese selbst statt, wie durch NMR-spektroskopische Untersuchungen gezeigt werden konnte. Dabei greift das Carben *in situ* den *tert*-Butylalkohol an, der aus dem für die Deprotonierung benötigten *tert*-Butoxid resultiert. In diesem Fall treten z.B. für das Carben **6c** ¹³C-NMR-Signale bei $\delta = 102.2$ (C-3), 76.2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) und 31.6 ppm (CH_3) auf, die dem 3-*tert*-Butoxyisothiazolderivat zugeordnet werden können.



Schema 4. Synthese der Isothiazol-3-ylmorpholine **8** und -piperidine **9** aus Isothiazoliumperchloraten **5** über die Isothiazol-3-carbene **6** als Intermediates.

Analog zur Reaktion mit Morpholin reagieren die Salze **5** auch mit Piperidin in Gegenwart von Kalium-*tert*-butoxid über die *in situ* gebildeten Isothiazolcarbene **6** zu den Isothiazol-3-ylpiperidinen **9** in sehr guten Ausbeuten. **8** und **9** können auch direkt aus den stabilen Carbenen **6** erhalten werden.

Die Molekülstruktur von **9c** (R = NO₂) gemäß Röntgenstrukturanalyse ist in Abbildung 1 dargestellt (kristallographische Daten siehe Lit. [13]). Sie ist repräsentativ für die Struktur aller Morphin- und Piperidinderivate und stützt den Carbencharakter der Intermediate **6a-c**, die bei der Synthese von **8** und **9** durchlaufen werden.

Erstmals konnten durch Deprotonierung von Isothiazoliumsalzen **5** substituierte, stabile Singulettcarbene **6** des

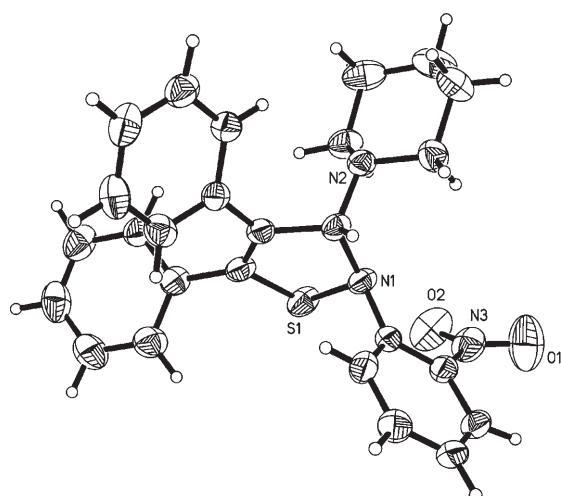


Abbildung 1. Molekülstruktur von **9c** (Schwingungsellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).^[13]

Isothiazols erhalten werden. Das breite Spektrum von Carbenreaktionen bietet vielfältige Möglichkeiten für weitere Synthesen, die derzeit von uns untersucht werden.

Experimentelles

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch Boetius bestimmt und sind korrigiert. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Varian Gemini-200 und -300 sowie Bruker Avance DRX-400, -600 und -700 mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die ¹³C-Festkörper-NMR-Spektren wurden mit der CP/MAS-Methode an einem Bruker-MSL-500-Spektrometer bei einer Resonanzfrequenz von 125.75 MHz aufgenommen. Die Anregung erfolgte mithilfe eines $\pi/2$ -Pulses von 5.9 μ s Länge. Die CP-Mischzeit betrug 3 ms, die Wiederholzeit 5 s. 6000 Scans wurden für jedes Spektrum akkumuliert. Die Proben wurden in einem 4-mm-Zirconiumdioxidrotor mit einer Frequenz von 12 kHz gedreht. Externer Standard war Adamantan. Die Massenspektren wurden mit dem Quadrupol-Massenspektrometer VG 12-250 bei 70 eV aufgenommen. Die Elementaranalysen erfolgten mit dem Heraeus-Analysator CHNO-Rapid. Die so erhaltenen Daten stimmen gut mit den berechneten überein. Die Details der Synthesen und quantenchemischen Rechnungen sowie die Charakteristika der Verbindungen sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

Eingegangen am 20. Oktober 2006,
veränderte Fassung am 15. Januar 2007
Online veröffentlicht am 20. März 2007

Stichwörter: Ab-initio-Rechnungen · Carbene · Carbenreaktionen · Heterocyclen

- [1] a) M. Regitz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 791; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 725; b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39; c) R. W. Alder, M. E. Blake, L. Chaker, J. N. Harvey, F. Paolini, J. Schütz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896; d) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290; e) W. Kirmse, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1767.
- [2] a) H. W. Wanzlick, H. J. Kleiner, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 493; b) H. W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 75; c) A. J. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027; d) R. W. Alder, P. R. Allen, M. Murray, A. G. Orpen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1121; e) M. K. Denk, A. Thadani, K. Hatano, A. J. Lough, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2607; f) A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- [3] a) A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361; b) A. J. Arduengo, H. V. R. Diaz, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.
- [4] a) C. Boehme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2039; b) C. Heinemann, T. Müller, Y. Apelöig, H. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2023.
- [5] a) A. J. Arduengo, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2062; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1963; b) A. J. Arduengo, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 913.
- [6] a) A. J. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *Liebigs Ann.* **1997**, 365; b) G. Maier, J. Endres, H. P. Reisenauer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1709; c) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1048; d) J. Pesch, K. Harms, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2025; e) V. Nair, S.

- Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5130.
- [7] a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Rumsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021; b) D. Enders, K. Breuer, J. Rumsink, J. H. Teles, *Liebigs Ann.* **1996**, 2019; c) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534; d) N. J. Hardman, M. B. Abrams, M. A. Pribisko, T. M. Gilbert, R. L. Martin, G. J. Kubas, R. T. Baker, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1955; e) O. Coulembier, A. P. Dove, R. C. Pratt, A. C. Sentman, D. A. Culkin, L. Mespolle, P. Dubois, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4964.
- [8] a) L. Nyulászi, T. Veszprémi, A. Forró, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 3127; b) C. Heinemann, W. Thiel, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *217*, 11; c) G. A. McGibbon, C. Heinemann, D. J. Lavorato, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1572; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1478.
- [9] B. Schulze, U. Obst, G. Zahn, B. Friedrich, R. Cimiraglia, H.-J. Hofmann, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1995**, *337*, 175.
- [10] J. Fahrig, T. H. E. Freysoldt, C. Hartung, J. Sieler, B. Schulze, *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 211.
- [11] a) B. Schulze, J. Hilbig, L. Weber, K. Rosenbaum, M. Mühlstädt, *Z. Chem.* **1988**, *28*, 287; b) L. Weber, R. Szargan, B. Schulze, M. Mühlstädt, *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 419; c) B. Schulze, K. Rosenbaum, J. Hilbig, L. Weber, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1992**, *334*, 25; d) M. Wüst, B. zur Linden, K. Gloe, B. Schulze, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2001**, *170*, 29.
- [12] a) B. Schulze, B. Friedrich, S. Wagner, P. Fuhrmann, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1996**, *338*, 424; b) A. Noack, I. Röhlig, B. Schulze, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 675.
- [13] Kristallstrukturdaten von **9c** ($C_{26}H_{25}N_3O_5S$): $M_r = 443.55$, $T = 213(2)$ K, Kristallgröße $0.10 \times 0.10 \times 0.10$ mm 3 , monoklin, Raumgruppe $C2/c$, $a = 19.4634(12)$, $b = 14.3484(9)$, $c = 18.7290(13)$ Å, $\beta = 115.920(7)$ °, $V = 4704.3(5)$ Å 3 , $Z = 8$, $\rho_{ber.} = 1.253$ mg m $^{-3}$, $\mu = 0.165$ mm $^{-1}$, Bereich der Datensammlung 2.33–28.03 mm $^{-3}$, Indexbereich $-25 \leq h \leq 25$, $-18 \leq k \leq 18$, $-24 \leq l \leq 24$, gemessene Reflexe 22404, unabhängige Reflexe 5646 [$R_{int} = 0.0631$], max./min. Transmission 0.9837/0.9837, R -Schlussparameter [$I > 2\sigma(I)$] $R^1 = 0.0352$, $wR^2 = 0.0646$, R -Parameter (alle Daten) $R^1 = 0.0944$, $wR^2 = 0.0719$, min./max. Restelektronendichte 0.171/–0.168 e Å $^{-3}$. Die Daten wurden an einem IPDS1-Diffraktometer (Fa. STDE) mit Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å) bei 293 K und mit der ϕ -Scan-Technik gesammelt. Die empirische Absorptionskorrektur wurde angewendet. Die Kristallstruktur wurde mit direkten Methoden gelöst und eine Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfeinerung auf F^2 (SHELXTL-97) durchgeführt. CCDC 629611 (**9c**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.