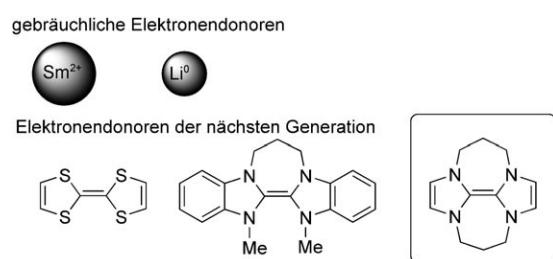


Bildung von Carbanionen mit neutralen organischen Elektronentransferreagentien: ein Radikalkonzept

Gerard P. McGlacken* und Tanweer A. Khan

Anionen · Elektronentransfer · Radikalreaktionen ·
Reduktionen · Synthesemethoden

Die Reduktion organischer Verbindungen durch Elektronentransfer ist eine überaus wichtige Strategie in der organischen Synthese.^[1] Gelegentlich werden photochemische^[2] oder elektrochemische Verfahren^[3] sowie auch die Reduktion durch solvatisierte Elektronen^[4] oder durch Radikal-anionen organischer Verbindungen genutzt.^[5] Weitaus gebräuchlicher ist jedoch, Elektronen von Metallzentren in niedrigen Oxidationsstufen auf organische Substrate zu übertragen.^[6] Diese Methode hat trotz ihrer verbreiteten Anwendung eine Reihe von Nachteilen. So erfordert sie oft drastische Reaktionsbedingungen, und die Entfernung der Metallverbindungen aus den ungereinigten Reaktionsgemischen ist ein Haupthindernis für ihre Anwendung in der pharmazeutischen Industrie. Daher wäre die Verwendung von neutralen organischen Verbindungen, die ein oder zwei Elektronen unter Bildung reaktiver Zwischenstufen übertragen können, eine äußerst interessante Alternative. In der Tat kann eine erst jüngst entwickelte Generation von organischen radikalbildenden Verbindungen Reaktionen ausführen, für die bisher hauptsächlich Metallverbindungen genutzt wurden (Schema 1).

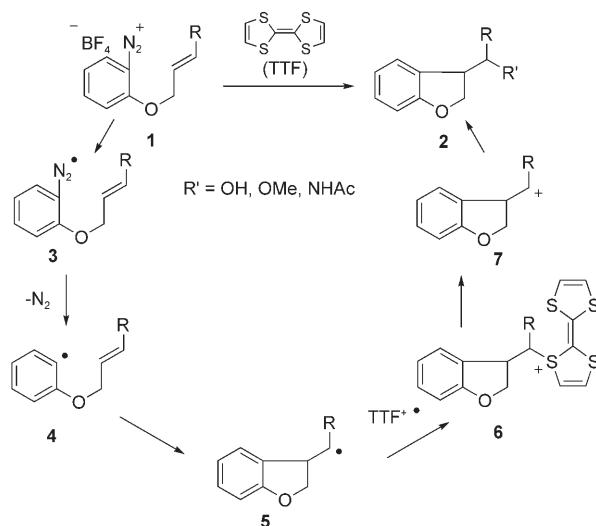


Schema 1.

Vor einiger Zeit entdeckten Murphy et al., dass Tetraphiafulvalen (TTF) in radikalisch-polaren Kreuzreaktionen

[*] Dr. G. P. McGlacken
Department of Chemistry
University College Cork (Irland)
Fax: (+353) 21-427-4097
E-Mail: g.mcglacken@ucc.ie
Dr. T. A. Khan
Schering-Plough Research Institute
2015 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (USA)

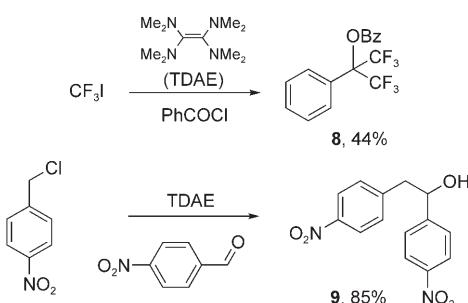
verwendet werden kann (Schema 2).^[1,7] Die Übertragung eines Elektrons von TTF auf Diazoniumsalze wie **1** mit nachfolgender Stickstoffabspaltung und Cyclisierung liefert ein Alkyradikal **5**. Durch Verknüpfung dieses Radikals mit



Schema 2.

TTF^+ entsteht das Sulfoniumsalz **6**, das beispielsweise mit Wasser zum Alkohol **2** ($\text{R}' = \text{OH}$) abgefangen werden kann. Bei Verwendung von CH_3CN wird das entsprechende Amid erhalten. Die erste Reaktion fand Anwendung in der Synthese eines komplizierten Naturstoffs, des *Aspidosperma*-Alkaloids Aspidospermidin.^[8] Allerdings wird der Nutzen dieser Methode dadurch eingeschränkt, dass Arendiazoniumsubstrate eingesetzt werden müssen. Eine Suche nach wirksameren Elektronentransferreagentien brachte zunächst nur begrenzten Erfolg.

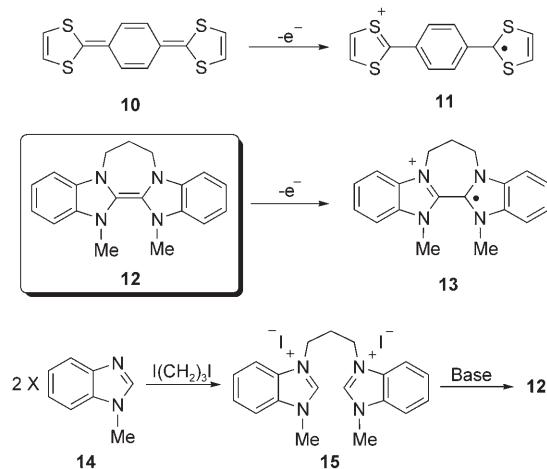
Diazadithiafulvalene^[9] sind wirkungsvolle Elektronendonoren, die aber nicht mit organischen Halogeniden reagieren und leicht Nebenreaktionen mit Arendiazoniumsalzen eingehen.^[10] Médebielle und Dolbier haben nachgewiesen, dass 1,1,2,2-Tetra(dimethylamino)ethan (TDAE) durch zwei Ein-elektronenübertragungen stark stabilisierte Trifluormethyl-anionen erzeugen kann (Schema 3).^[11,12] Das Substrat Benzoylchlorid liefert nach zwei nucleophilen Angriffen unter Bildung des Alkoholats und anschließender Acylierung das



Schema 3.

Produkt **8**. Ebenfalls mit TDAE wurde das *p*-Nitrobenzyl-anion erhalten.^[12] Es wurde keine detaillierte mechanistische Untersuchung durchgeführt, die eindeutige Aussagen darüber zuließe, ob der Reaktionsverlauf anionisch oder radikalisch ist.

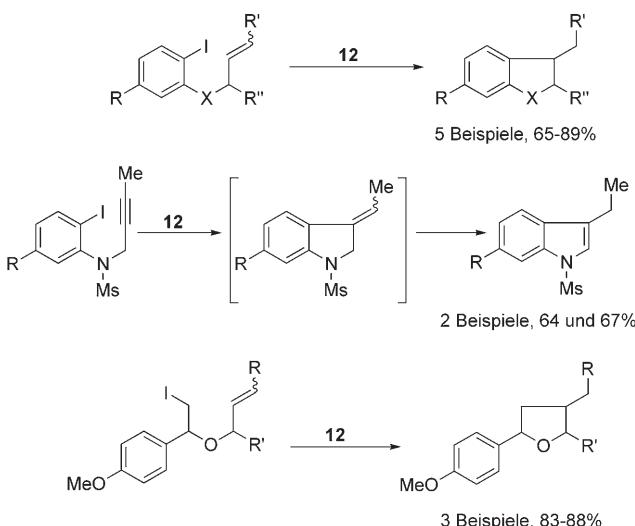
Vom TTF-Analogon *p*-Chinobis(1,3-dithiol) (**10**) ist bekannt, dass es leicht Elektronen abgeben kann. Das eigentliche Interesse an derartigen Verbindungen beruht aber auf ihrer ungewöhnlich hohen Festkörperleitfähigkeit in Ladungstransfer-Komplexen,^[13] die vermutlich auf die Aromatizität des zugehörigen Radikal-Kations **11** zurückzuführen ist (Schema 4). Murphy et al. nahmen an, dass die gemeinsame



Schema 4.

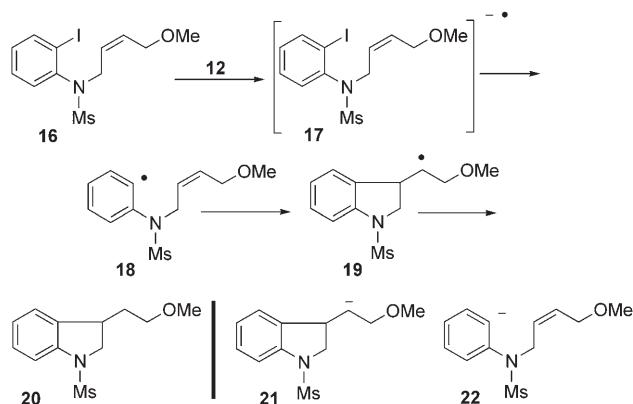
Wirkung von Aromatizitätsfaktoren und einem „Stickstoff-Nachbargruppeneffekt“ ein System ergeben würde, das sich besonders für den Elektronentransfer auf Aryliodide eignet.^[14] Entsprechend dieser Strategie wurde das stabile kristalline Salz **15** durch Reaktion von *N*-Methylbenzimidazol (**14**) mit 1,3-Diiodpropan hergestellt. Durch Umsetzung von **15** mit zwei Äquivalenten Base wurde eine gelbe Lösung des Elektronendonors **12** erhalten, die wegen ihrer Luftröntgenempfindlichkeit in desoxygeniertem $[D_6]$ DMF (*N,N*-Dimethylformamid) unter Argon durch NMR-Spektroskopie charakterisiert wurde. Für dieses Reagens wurde der Name SuperSET (super single electron transfer) geprägt. Die NMR-Spektren von SuperSET ergaben keinen Hinweis auf Mono- oder Dicarbeneigenschaften der Verbindung.

Etliche Indolinvorstufen und entsprechende O-verknüpfte Substrate wurden mit SuperSET (**12**) in Toluol/DMF unter Rückfluss umgesetzt. Alkinyl-substituierte Aryliodide cyclisierten glatt zu Indoleninen, die anschließend zu Indolen isomerisierten. Aliphatische Iodide cyclisierten ebenfalls mit ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 5). Einem möglichen



Schema 5.

Mechanismus zufolge wird zuerst ein Elektron auf ein Aryliodid, z.B. **16**, unter Bildung eines Radikal-anions **17** übertragen (Schema 6).^[15] Durch nachfolgende Dissoziation entsteht ein Arylradikal **18**, das zu **19** cyclisiert.



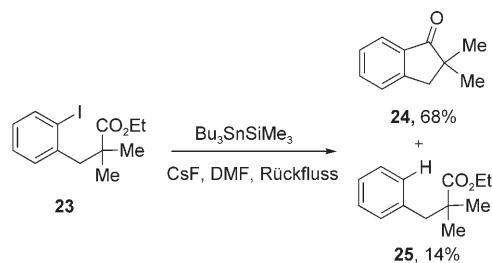
Schema 6.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass **18** oder **19** ein zweites Elektron aufnehmen und die Anionen **22** bzw. **21** bilden. Es gibt allerdings keinen Hinweis auf einen nucleophilen Angriff auf das Lösungsmittel DMF. Außerdem würde das Auftreten von Anionen im gezeigten Beispiel (Schema 6) wahrscheinlich zu Eliminierungsprodukten führen.^[16] Die Bildung von Produkten der radikalvermittelten Neophyl-umlagerung ist ein zusätzlicher Beweis dafür, dass Radikale zumindest am Gesamtmechanismus beteiligt sind. Hier stellt

sich nun die Frage nach der H-Quelle im letzten Schritt des Mechanismus. Die Verwendung von deuteriertem DMF als Solvens und Natriumhydrid als Base ergab keine Markierung im Produkt (hierfür wurde ein vereinfachtes Substrat eingesetzt). Der Wasserstoff stammt demnach höchstwahrscheinlich aus **12** oder **13**. Die Verwendung von SuperSET-Derivaten mit weniger leicht zugänglichen Wasserstoffquellen wäre daher eine interessante, aber auch synthetisch schwierige Strategie.

Nachdem bewiesen war, dass neutrale organische Verbindungen ein einzelnes Elektron auf bestimmte Substrate übertragen können, wurde das ehrgeizige Ziel angestrebt, auch ein zweites Elektron zu transferieren. Diese nächste Generation organischer Elektronentransferverbindungen wurde kürzlich ebenfalls durch Murphy und Mitarbeiter in Zusammenarbeit mit Tuttle et al. entdeckt.^[17] Hierbei handelt es sich nicht einfach um stärkere Einelektronentransferagentien, sondern um Moleküle, die zwei Elektronen unter Bildung von Arylanionen übertragen.^[18] Diese Studie erbrachte das erste Beispiel für die Erzeugung von Arylanionen mit einem neutralen organischen Reagens ohne photochemische Aktivierung.^[17]

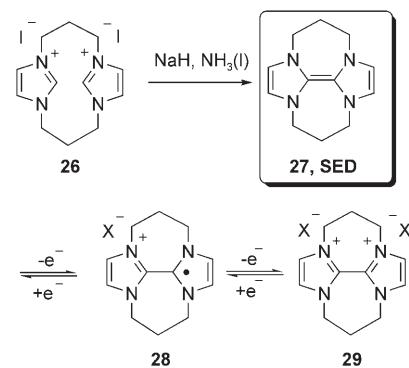
Als Kontrollreaktion diente die Cyclisierung des Esters **23** in Gegenwart von Trimethyl(tributylstannyl)silan und CsF in DMF unter Rückfluss, bei der **24** und das reduzierte Produkt **25** erhalten wurden (Schema 7). SuperSET (**12**) lieferte unter



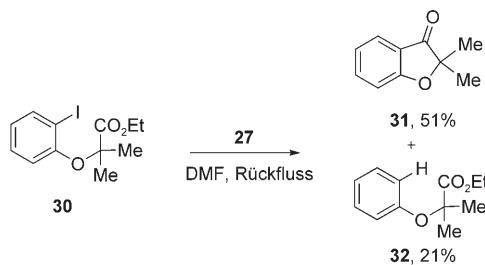
Schema 7.

optimierten Bedingungen ausschließlich **25**, was darauf schließen lässt, dass kein Arylanion entstanden war. Daraufhin wurde eine kurze und zweckmäßige Synthese für **27** entwickelt, um dessen Fähigkeit zur Abgabe von zwei Elektronen zu beurteilen. Dazu wurde das Diiodid **26** in zwei Stufen aus Imidazol hergestellt und mit einer Base in flüssigem Ammoniak zu **27** (super electron donor, SED) umgesetzt, das theoretisch zwei Elektronen abgeben und zu **29** oxidiert werden kann (Schema 8). Die Umsetzung des Esters **30** mit **27** führte unter nucleophilem Angriff auf die Esterfunktion zur Cyclisierung, sodass **31** in 51 % Ausbeute erhalten wurde (Schema 9). Anzumerken ist, dass der Anteil des erzeugten Anions größer sein könnte als die Ausbeuten der isolierten Produkte, da ein Teil der Anionen durch Reduktion zu **32** verloren gehen könnte.

Die verglichen mit **12** höhere Aktivität von **27** wird auf den Energiegewinn durch die zusätzliche aromatische Stabilisierung im entstehenden Dikation nach Abspaltung von zwei Elektronen zurückgeführt. Wesentlich ist, dass die Sta-



Schema 8.



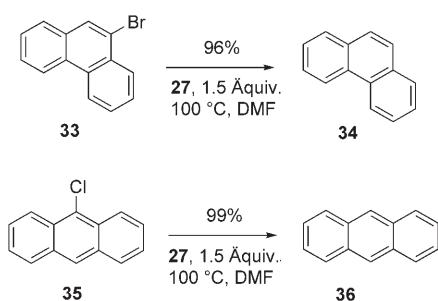
Schema 9.

bilisierungsenergie beim Übergang von einem vollständig nichtaromatischen System (**27**) zu den Imidazoliumringen in **28** oder **29** größer ist.

Interessant und aufschlussreich ist der Vergleich der theoretischen Studien der Dikationen von **12** und **27** und ihrer analytischen Daten (die Dikationen entstehen als PF_6^- -Salze, nicht gezeigt). Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Dikations von **27** geht hervor, dass die $-\text{NCH}_2$ -Protonen (2 Multipletts) in der Trimethylenbrücke diastereomer sind, was auf eine starre helicale Verdrehung oder einen Knick im Molekül schließen lässt. Dagegen haben die $-\text{NCH}_2$ -Protonen im Dikation von **12** die gleiche magnetische Umgebung und erscheinen im Spektrum als einfaches Triplet. Rechnungen zufolge sind auch die Bindungslängen in beiden Kationen in Einklang mit resonanzstabilisierten Strukturen. Bei **12** tritt allerdings nach Abspaltung der Elektronen eine ausgeprägte strukturelle Reorganisation auf. In diesem Fall wird der Winkel zwischen den Ebenen (τ) der Benzimidazolringe bei der Bildung des Dikations von 16° auf 42° aufgeweitet, während sich der Winkel in **27** von 10° auf 1.5° verringert, sodass die Struktur fast planar ist. Die innere Reorganisationsenergie wurde mit Iodbenzol als Modellelektronenakzeptor berechnet. Überraschenderweise ist die berechnete Summe der einzelnen inneren Reorganisationsenergien für die Modellreaktionen von Iodbenzol mit **12** oder **27** im Fall von **27** für die Abspaltung sowohl des ersten als auch des zweiten Protons größer. Allerdings ist die Bildung der resultierenden positiven Ladungen bei **12** etwa 10 kcal mol^{-1} ungünstiger als bei **27** und daher insgesamt mehr endergonisch. Die Aktivierungsenergien waren ebenfalls in Einklang mit den experimentell erhaltenen Ergebnissen.

Der Donor **27** benötigte $\Delta G^* = 12.3$ und $6.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ für den ersten bzw. zweiten Elektronentransfer, für **12** wurden hingegen 17.4 bzw. $12.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ berechnet. Darüber hinaus kann die Beibehaltung der Planarität in **27** gegenüber dem Verlust der Planarität in **12** entscheidende Auswirkungen haben. Bei **12** besteht außerdem die Möglichkeit einer π - π -Wechselwirkung mit dem sich annähernden Arylring der Arylestersubstrate. Ein entscheidender Beitrag dieser Wechselwirkung ist allerdings unwahrscheinlich.

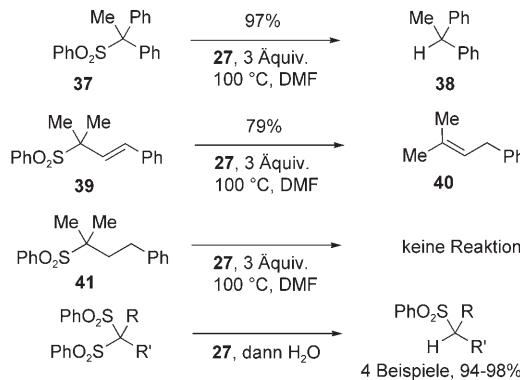
Ein sehr schönes Beispiel für den ausgeprägten Reaktivitätsunterschied zwischen den beiden Elektronendonoren ist das Reduktionsverhalten verschiedener Arylhalogenide (Schema 10). Während die Reaktion von 9-Bromphenanthrenen (**33**) mit **12** das reduzierte Aren **34** in nur 9 % Ausbeute liefert, wird **34** mit dem Elektronendonator **27** in 96 % Ausbeute erhalten. Ähnlich hervorragend verlief die Umwandlung von **35** in **36** mit **27**.^[17]



Schema 10.

threnen (**33**) mit **12** das reduzierte Aren **34** in nur 9 % Ausbeute liefert, wird **34** mit dem Elektronendonator **27** in 96 % Ausbeute erhalten. Ähnlich hervorragend verlief die Umwandlung von **35** in **36** mit **27**.^[17]

In einer erst kürzlich erschienenen Untersuchung wurde der Elektronendonator **27** für die reduktive Spaltung von Sulfonen und Sulfonamiden verwendet.^[19] So wurde das Monosulfon **37** glatt zum entsprechenden Kohlenwasserstoff **38** reduziert (Schema 11). Die analoge Reduktion des Alkens **39** ergab **40**. Das Sulfon **41** wird unter den gleichen Bedingungen nicht reduziert, was Rechnungen zufolge auf eine höhere Aktivierungsenergie für den Elektronentransfer zurückzuführen ist.^[19] Eine sehr nützliche Umwandlung ist die partielle Reduktion von *gem*-Disulfonen zu Monosulfonen mit der gleichen Methode.



Schema 11.

Reduktionspotentiale können eine große Hilfe bei Syntheseplanungen sein, in den vorliegenden Studien wurde aber betont,^[17] dass auch thermodynamisch ungünstige Reaktionen ablaufen können, wenn der Reduktion (z.B. zu einem Radikalanion) ein irreversibler Schritt folgt (beispielsweise die Abspaltung von Iodid) – eine Tatsache, der sich Synthesechemiker häufig nicht bewusst sind. Obwohl der Donor **27** Iodarene nicht reduzieren sollte ($E_p = -2.2 \text{ V}$), verläuft die Reaktion recht gut. Das Indanon **24** sollte dagegen unter den gleichen Bedingungen eine Reduktion eingehen ($E_{1/2} = -2.02 \text{ V}$ gegen SCE), die aber nicht stattfindet. Als ein weiteres Beispiel haben Andrieux und Pinson das Standardpotential für die Reduktion eines Arylradikals mit $+0.05 \text{ V}$ (E_0 gegen SCE) berechnet,^[15b] was bedeutet, dass Donoren wie **12** ($E_{1/2} = -0.82 \text{ V}$ gegen SCE) relativ leicht ein zweites Elektron abgeben sollten. Die Reaktion müsste also thermodynamisch günstig sein, sie läuft aber unter den von Murphy et al. verwendeten Bedingungen nicht mit nennenswerter Geschwindigkeit ab.

Die allerersten Arbeiten zur Reduktion und Cyclisierung von Arylsubstraten waren noch von geringem praktischem Nutzen, weil die Umsetzungen von Diazoniumsalzen ausgingen. Mit TDAE konnte nur ein begrenztes Substratspektrum umgesetzt werden, zudem blieben einige Fragen zum Mechanismus offen. Deshalb besteht das große Verdienst der beiden hier vorgestellten Arbeiten von Murphy et al. darin, die potenzielle Anwendung von organischen Verbindungen als Ein- oder Zweielektronendonoren wesentlich vorangebracht zu haben.

Man könnte ein Diagramm der Reduktionspotentiale organischer Elektronendonoren aufstellen (Abbildung 1)^[17,20] und daraus sein für eine bestimmte Reaktion

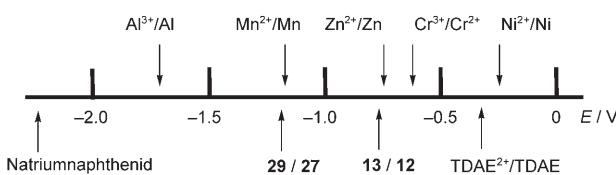


Abbildung 1.

geeignetes Reagens auswählen. Je besser das Reagens auf das Substrat abgestimmt ist, umso höher wird die Selektivität der Umsetzung sein, und man wird z.B. die Verwendung von Schutzgruppen minimieren können. Beispielsweise werden Ketone durch Natriumnaphthenid oder Magnesium reduziert, durch **27** dagegen nicht. Man kann davon ausgehen, dass in naher Zukunft einige wichtige SET-Reaktionen auf einen möglichen Ersatz des Metallreagens hin überprüft werden. Die Ergebnisse von Murphy et al. sind ein Durchbruch für die Anwendung von neutralen organischen Radikaldonoren, auch wenn in diesem frühen Stadium noch manche Schwierigkeiten bestehen, z.B. hohe Temperaturen und auf Halogenide und Sulfone beschränkte Reaktionen. Über die kürzlich entdeckte Reduktion von Sulfonen^[19] hinaus sind weitere Reaktionen von Sulfonen sowie von Ketonen, Aldehyden und Alkinen unter Verwendung neutraler organischer Reagenzien zu erwarten. Die Methode könnte auch zur Epoxid-

öffnung genutzt werden und sollte in Richtung der biologischen und der Materialchemie fortentwickelt werden. Das Fernziel solcher Studien wäre zweifellos ein katalytischer Prozess.^[21]

Online veröffentlicht am 31. Januar 2008

- [1] J. A. Murphy, *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 298–315.
- [2] a) J. Cossy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 344, zit. Lit.; b) U. C. Yoon, Y. X. Jin, S. W. Oh, C. H. Park, J. H. Park, C. F. Campana, X. Cai, E. N. Duesler, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10664.
- [3] D. G. Peters, *Organic Electrochemistry*, Marcel Dekker, New York, **1991**, S. 354.
- [4] a) J. M. Hook, L. N. Mander, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 35; b) T. J. Donohoe, R. Garg, C. A. Stevenson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 317.
- [5] a) C. J. Hollowood, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3197; b) T. J. Donohoe, D. House, K. W. Ace, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3749; c) T. J. Donohoe, D. House, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5015; d) T. J. Cleij, S. K. Y. Tsang, L. W. Jenneskens, *Chem. Commun.* **1997**, 329.
- [6] a) T. Imamoto, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 4.1, S. 795–797; b) M. Hudlicky, *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1991** Kap. 4.5, S. 895–922.
- [7] a) C. Lampard, J. A. Murphy, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 295; b) R. J. Fletcher, C. Lampard, J. A. Murphy, N. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 623.
- [8] a) S. Z. Zhou, S. Bommezijn, J. A. Murphy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443; b) O. Callaghan, C. Lampard, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 161; c) O. Callaghan, C. Lampard, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 995.
- [9] a) G. V. Tormos, M. C. Bakker, P. Wang, M. V. Lakshminathan, M. P. Cava, R. M. Metzger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8528; b) F. G. Bordwell, A. V. Satish, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 985; c) G. V. Tormos, O. J. Neilands, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1008; d) V. Goulle, S. Chirayil, R. P. Thummel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1539; e) H. H. Wanzlick, H.-J. Kleiner, I. Lasch, H. U. Fueldner, H. Steinmaus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 155.
- [10] a) T. Koizumi, N. Bashir, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3637; b) T. Koizumi, N. Bashir, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7635.
- [11] N. Takechi, S. Ait-Mohand, M. Médebielle, W. R. Dolbier, Jr., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4317.
- [12] a) G. Giuglio-Tonolo, T. Terme, M. Médebielle, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6433; b) G. Giuglio-Tonolo, T. Terme, M. Médebielle, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5121.
- [13] a) Y. Yamashita, Y. Kobayashi, T. Miyashi, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1090; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1052; b) M. Sato, M. V. Lakshminathan, M. P. Cava, A. F. Garito, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2084.
- [14] J. A. Murphy, T. A. Khan, S. Zhou, D. W. Thomson, M. Mahesh, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1356.
- [15] Der Elektronentransfer und die Spaltung der Ar-I-Bindung könnten über ein instabiles Ionenradikal verlaufen, es gibt aber auch Hinweise darauf, dass die Reaktion ein konzertierter Prozess ist, siehe: a) L. Pause, M. Robert, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7158; b) C. P. Andrieux, J. Pinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14801.
- [16] Wenn Verbindungen wie **13** nicht durch ein vorhandenes Anion deprotoniert würden, entstünden Elimierungsprodukte, da ein Kation **13** mit hoher Wahrscheinlichkeit acid wäre.
- [17] J. A. Murphy, S. Zhou, D. W. Thomson, F. Schoenebeck, M. Mahesh, S. R. Park, T. Tuttle, L. E. A. Berlouis, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5178.
- [18] Ob der Transfer von zwei Elektronen in zwei separaten Schritten oder als Einzelschritt erfolgt, wird derzeit untersucht; J. A. Murphy, persönliche Mitteilung.
- [19] F. Schoenebeck, J. A. Murphy, S. Zhou, Y. Uenoyama, Miclo, T. Tuttle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13368.
- [20] J. A. Dean, *Dean's Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill, **2003**, Kap. 8, S. 75.
- [21] **Anmerkung bei der Korrektur:** Die Autoren weisen auf zwei frühere Arbeiten zur Synthese von Tetraazafulvalen hin: a) Z. Shi, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5935–5945; b) T. A. Taton, P. Chen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1098–1100; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1011–1013.