

Katalytische Aktivierung von Diazoverbindungen mit definierten elektronenreichen Eisen-Komplexen für Carbentransferreaktionen

Michael S. Holzwarth, Isabel Alt und Bernd Plietker*

Die Aktivierung von Diazoverbindungen unter Stickstoffextrusion mithilfe von Übergangsmetallkomplexen stellt eine milde Methode zur Übertragung von Carbenen auf organische Substrate dar, z. B. in [2+1]-Cycloadditionen mit Olefinen^[1] oder Carbonylverbindungen^[2] unter Dreiringbildung oder auch mit elektronenreichen Heteroatomen wie Schwefel,^[3] Phosphor^[4] oder Stickstoff^[5] unter Bildung von Yliden.^[6] Gemeinhin werden diese Reaktionen durch oxidierte Übergangsmetallkomplexe von Kupfer,^[1,7] Rhodium,^[5a-d] Ruthenium,^[8] Palladium,^[9] Cobalt,^[10] Eisen^[4,11] oder Silber^[12] katalysiert. Hierbei erfolgt zunächst eine Reduktion des Metallzentrums durch nucleophile Addition der Diazoverbindung, gefolgt von einem Elektronentransfer vom Metallzentrum auf das α -Kohlenstoffatom unter gleichzeitiger Abspaltung von Stickstoff und Bildung der Metall-Kohlenstoff-Doppelbindung [Gleichung (1) in Abbildung 1].

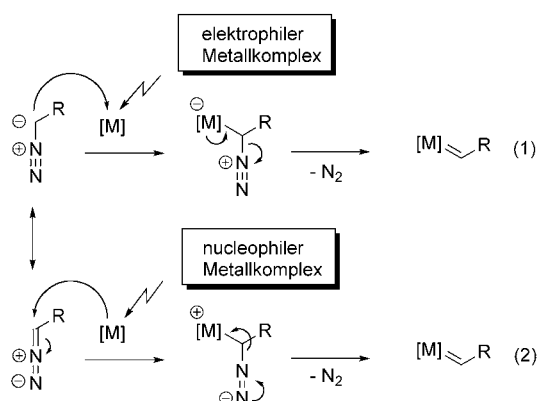


Abbildung 1. Mechanistisches Modell der Zersetzung von Diazoverbindungen mit elektrophilen oder nucleophilen Metallkatalysatoren.

Die entsprechende Aktivierung stabilisierter, elektronärmerer Diazoverbindungen durch nucleophile und damit elektronenreiche Übergangsmetallkomplexe stellt demgegenüber ein Novum dar. Vom mechanistischen Standpunkt aus würde hier zunächst ein Angriff des Metallkomplexes am α -Kohlenstoffatom der Diazoverbindung im Sinne einer Reduktion erfolgen. Durch Elektronenrückübertragung vom organischen Substrat unter gleichzeitiger Stickstoffextrusion

würde so ein Metall-Carben-Komplex erzeugt [Gleichung (2) in Abbildung 1].^[13] Beide Prozesse sind unabhängig vom Mechanismus hinsichtlich der Oxidationsstufe des Metallatoms redoxneutral, jedoch könnte beim letzteren mechanistischen Szenario eine Carbendimerisierung zu den entsprechenden Alkenen durchaus problematisch sein.

Wir fragten uns, ob der von uns in den vergangenen Jahren intensiv erforschte Ferrat-Komplex $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$ (TBAFe), in dem dem Metall formal die Oxidationsstufe $-II$ zugeordnet werden kann,^[14] auch zur Aktivierung von Diazoverbindungen für Carbentransferreaktionen geeignet sein könnte, und berichten hier über die erfolgreiche Umsetzung dieses Konzepts in unterschiedlichen Anwendungen wie der Wittig-Olefinierung,^[15] der Insertion in Heteroatom-Wasserstoff-Bindungen^[16] sowie der Doyle-Kirmse-Reaktion.^[17]

Da die Aktivierung von Diazoverbindungen mit reduzierten Metallkatalysatoren unseres Wissens noch nicht in der Literatur beschrieben worden ist, führten wir zunächst unterschiedliche Testreaktionen mit Diazoessigsäureethylester (**6**, EDA) als elektrophile Carbenvorstufe durch. Neben den elektronischen Eigenschaften, von denen wir uns eine erhöhte Reaktivität mit nucleophilen Metallkomplexen erhofften, erschien uns auch die Stabilität dieser kommerziell in reiner Form erhältlichen Verbindung vorteilhaft. Bereits in ersten Versuchen zeigte ein System aus katalytischen Mengen an TBAFe und stöchiometrischen Mengen an **6** in 1,2-Dichlorethan eine gute Reaktivität (Schema 1).

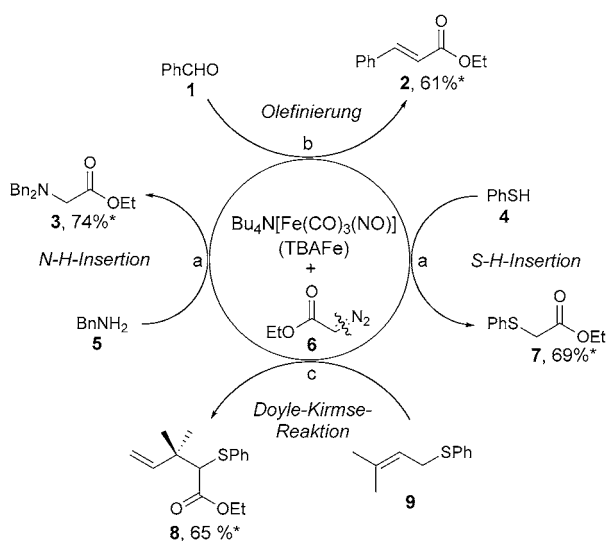
Sowohl die Insertion in S-H- oder N-H-Bindungen als auch die Übertragung des Carbenoids auf elektronenreiche Heteroatome unter intermediärer Bildung eines Ylids (Olefinierung^[18,19] und Doyle-Kirmse-Reaktion) konnten unter quasi identischen Bedingungen realisiert werden, wobei der Katalysator in der Doyle-Kirmse-Reaktion die höchste Reaktivität aufwies. Aus diesem Grund konzentrierten sich die weiteren Optimierungen hinsichtlich Lösungsmittel, Temperatur, Ligandeneffekte und Katalysatormenge auf diese Transformation.

In den anschließenden Optimierungsstudien zeigte sich, dass eine Absenkung der Katalysatorkonzentration auf nur 2.5 Mol-% auch ohne Zusatz von Liganden möglich war. Im weiteren Verlauf der Optimierung erwies sich 1,2-Dichlorethan (DCE) als Lösungsmittel der Wahl. Des Weiteren war eine Absenkung der Reaktionstemperatur auf nur 40 °C möglich.^[20] Die optimierten Bedingungen wurden in der Folge auf die Umsetzung unterschiedlicher Alkyl-/Arylallylthioether mit **6** übertragen (Tabelle 1).

Die Reaktion weist eine bemerkenswerte Anwendungsbreite auf. In Gegenwart eines nur geringen Überschusses an **6** wurden die Umlagerungsprodukte in guten bis exzellenten

[*] Dipl.-Chem. M. S. Holzwarth, I. Alt, Prof. Dr. B. Plietker
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Paffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
E-Mail: bernd.plietker@oc.uni-stuttgart.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201201409> zu finden.



Schema 1. TBAFe-katalysierte Carbenttransferreaktionen. Reaktionsbedingungen: a) 10 Mol-% TBAFe, 1.2 Äquiv. **6**, 1,2-Dichlorethan, 60 °C, 18 h; b) 10 Mol-% TBAFe, 1.2 Äquiv. **6**, 1.5 Äquiv. AsPh₃, 1,2-Dichlorethan, 60 °C, 18 h; c) 10 Mol-% TBAFe, 1.2 Äquiv. **6**, 1,2-Dichlorethan, 60 °C, 2 h. *: Ausbeute an isoliertem Produkt.

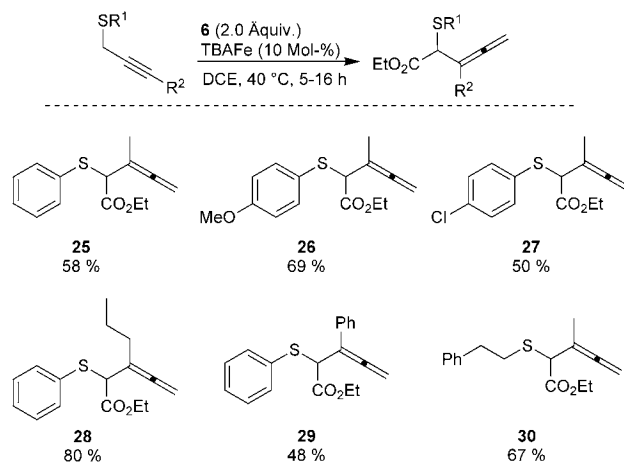
Tabelle 1: Die Eisen-katalysierte Doyle-Kirmse-Reaktion.

		$\text{R}^1\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^3)-\text{R}^4 \xrightarrow[\text{DCE, 40 °C, 20 h}]{\text{6 (1.2 Äquiv.) TBAFe (2.5 Mol-%)}} \text{R}^1\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\text{C}(\text{R}^4)=\text{CH}_2$					
Nr. ^[a]	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Prod.	Ausb. [%] ^[b]	
1	Ph	H	H	H	10	88	
2	Ph	H	Me	H	11	76	
3 ^[c]	Ph	H	Me	Me	8	77	
4 ^[d]	Ph	Me	H	H	12	63	
5 ^[c]	Ph	H	Ph	H	13	70	
6 ^[c]	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	Me	Me	14	81	
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	Me	Me	15	90	
8	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	Me	Me	16	68	
9 ^[d]	Bn	H	Me	Me	17	69	
10 ^[c]	<i>n</i> Hex	H	Me	Me	18	92	
11 ^[c]		H	H	H	19	65	
12 ^[c]		H	H	H	20	51	
13 ^[c]		H	H	H	21	49	
14 ^[c]		H	H	H	22	74	
15		H	H	H	23	75	
16		H	H	H	24	76	

[a] Alle Reaktionen wurden im 1-mmol-Maßstab in 1,2-Dichlorethan (1 mL) unter einer N₂-Atmosphäre bei 40 °C durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] T = 60 °C. [d] T = 80 °C.

Ausbeuten erhalten. Basenlabile funktionelle Gruppen wie Boronate oder aber auch Funktionalitäten, die ihrerseits reaktiv in Carbenttransferreaktionen sind (z. B. C=C-Bindungen, Nr. 12 und 13, Tabelle 1) oder Alkohole/Amine (Nr. 13 und 14, Tabelle 1), werden toleriert. Nebenprodukte, die auf eine teilweise Umsetzung dieser Struktur motive hinweisen, wurden nicht isoliert. Aufgrund der eingangs erwähnten geringeren Reaktivität dieser funktionellen Gruppen, kann auf eine explizite Schutzgruppenoperation an dieser Stelle verzichtet werden.

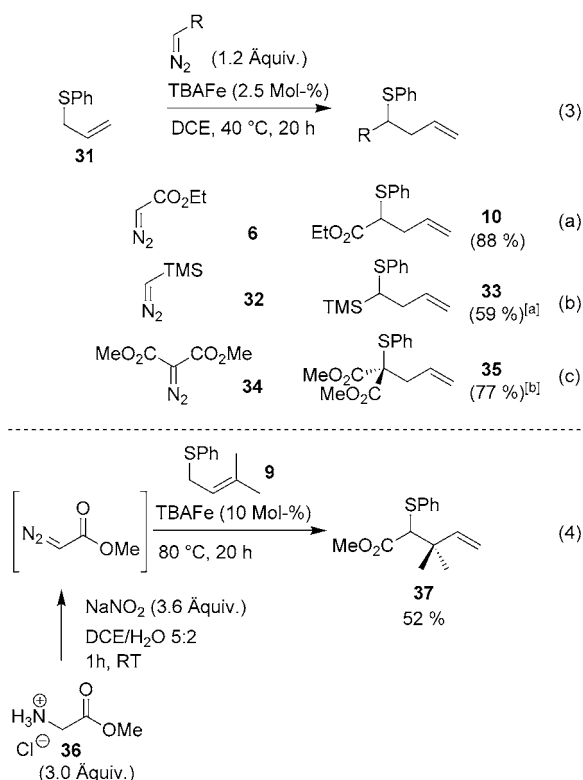
Weitere Untersuchungen zeigten, dass eine Übertragung der Reaktionsbedingungen auf Propargylsulfide problemlos möglich ist (Schema 2). Unterschiedliche Propargylthioether



Schema 2. Eisen-katalysierte Doyle-Kirmse-Reaktion von Propargylsulfiden.

konnten unter geringfügig modifizierten Reaktionsbedingungen in guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden.

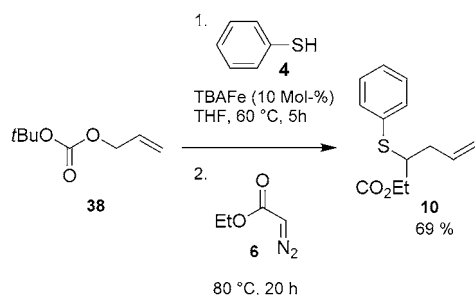
Schlussendlich untersuchten wir noch die Anwendungsbreite hinsichtlich der zu verwendenden Diazoverbindungen. Auch in diesem Fall erwies sich das Katalysesystem als belastbar. Elektronenreichere oder auch 1,1-disubstituierte Diazoverbindungen konnten erfolgreich in der Doyle-Kirmse-Reaktion verwendet werden [Gleichung (3) in Schema 3]. Allerdings müssen Katalysatorkonzentration, Reaktionstemperatur und/oder Reagensstöchiometrie der jeweiligen Reaktion angepasst werden. Die Synthese von Diazoverbindungen sowie deren Handhabung stellt vom präparativen Standpunkt aus sicherlich eine Einschränkung der hier vorgestellten Transformation dar. Basierend auf Arbeiten aus der Gruppe um Carreira^[21] wurde daher eine Ein-Topf-Synthese bestehend aus In-situ-Erzeugung der aktiven Diazoverbindung und anschließender Doyle-Kirmse-Reaktion realisiert [Gleichung (4) in Schema 3]. Ohne direkte Aufarbeitung kann die Katalyse im Zwei-Phasen-Gemisch aus Wasser und 1,2-Dichlorethan durchgeführt werden. Das gewünschte Produkt **37** wird unter diesen (nicht optimierten) Bedingungen in moderaten Ausbeuten gebildet. Dieses Ergebnis unterstreicht nochmals die außergewöhnliche Stabilität des von uns verwendeten Katalysators.



Schema 3. Eisen-katalysierte Doyle-Kirmse-Reaktion unterschiedlicher Diazoverbindungen. [a] Reaktionstemperatur: 80 °C. [b] Reaktionstemperatur: 120 °C; Katalysatormenge: 10 Mol-%.

Kürzlich berichteten wir, dass TBAFe die regioselektive Allylierung von Thiolen ohne Ligandenzusatz katalysiert.^[13f] Mit Blick auf die bislang erhaltenen Ergebnisse nahmen wir nun an, dass der Komplex auch zu einer Sequenz aus Sulfonylierung und Doyle-Kirmse-Reaktion genutzt werden könnte. In der Tat konnte diese Annahme in der Umsetzung von Allylcarbonat **38** bestätigt werden. Nach erfolgreicher allylischer Sulfonylierung konnte durch Zugabe von **6** die Doyle-Kirmse-Reaktion eingeleitet werden. Der gewünschte α -Mercapto- α -allylessigsäureethylester (**10**) wurde in guten Ausbeuten erhalten (Schema 4).

Hier konnten wir zeigen, dass elektronenreiche Eisen-Komplexe wie Bu₄N[Fe(CO)₃(NO)] (TBAFe), in denen dem Metall formal die Oxidationsstufe –II zugeordnet werden



Schema 4. Eisen-katalysierte Sequenz aus allylischer Sulfonylierung und Doyle-Kirmse-Reaktion.

kann, effizient Diazoverbindungen für Carben-transferreaktionen vorbereiten. In Gegenwart katalytischer Mengen des Eisen-Komplexes konnte eine Insertion in eine Heteroatom-Wasserstoff-Bindung, eine Olefinierung von Carbonylverbindungen sowie die Doyle-Kirmse-Reaktion ohne Zusatz eines Liganden realisiert werden. Die zuletzt genannte Reaktion weist unter den hier vorgestellten Reaktionsbedingungen eine sehr gute Anwendungsbreite auf und toleriert das Vorliegen vieler funktioneller Gruppen. Milde Reaktionsbedingungen und der Verzicht auf große Überschüsse an Reagens sind für Anwendungen in Synthesen sicherlich interessant. Die außergewöhnliche Stabilität des von uns verwendeten Katalysators konnten wir durch die In-situ-Erzeugung des Diazoreagenzes sowie durch eine Sequenz aus allylischer Substitution und Doyle-Kirmse-Reaktion unter Beweis stellen. Mit den hier vorgestellten Ergebnissen ist eine Grundlage zur Synthese aktiver Eisen-Carben-Komplexe gelegt worden, die in Folgestudien nun weiter ausgebaut werden soll.

Eingegangen am 20. Februar 2012

Online veröffentlicht am 11. April 2012

Stichwörter: Carbene · Eisen · Homogene Katalyse · Thioether · Umlagerungen

- [1] R. G. Salomon, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3300.
- [2] S. J. Mahmood, A. K. Saha, M. M. Hossain, *Tetrahedron* **1998**, 54, 349.
- [3] V. K. Aggarwal, H. Abdel-Rahman, R. V. H. Jones, H. Y. Lee, B. D. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5973.
- [4] V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. de Vicente, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6034.
- [5] a) F. F. West in *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry: A Practical Approach in Chemistry* (Hrsg.: J. S. Clark), Oxford University, Oxford, **2002**, S. 115; b) A. Saba, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2895; c) F. F. West in *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions* (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 417; d) J. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1027; e) A. Sharma, L. Guénée, J.-V. Naubron, J. Lacour, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3677.
- [6] Übersichtsartikel zu übergangsmetallkatalysierten Carben-transferreaktionen: a) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 919; b) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704; c) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911; d) M. Mar Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3379.
- [7] a) siehe Lit. [1]; b) D. L. Christenson, C. J. Tokar, W. B. Tolman, *Organometallics* **1995**, 14, 2148.
- [8] G. Maas, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 183.
- [9] a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, A.-M. Faucher, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3375; b) C. Peng, J. Cheng, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8708.
- [10] a) A. Nakamura, A. Konishi, R. Tsujitani, M.-a. Kudo, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3449; b) Y. Chen, J. V. Ruppel, X. P. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12074; c) K. B. Fields, J. T. Engle, S. Sripathongnak, C. Kim, X. P. Zhang, C. J. Ziegler, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 749.
- [11] a) W. J. Seitz, A. K. Saha, M. M. Hossain, *Organometallics* **1993**, 12, 2604; b) J. R. Wolf, C. G. Hamaker, J.-P. Djukic, T. Kodadek, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9194; c) S. K. Edulji, S. T. Nguyen, *Organometallics* **2003**, 22, 3374; d) T.-S. Lai, F.-Y.

- Chan, P.-K. So, D.-L. Ma, K.-Y. Wong, C.-M. Che, *Dalton Trans.* **2006**, 4845.
- [12] a) P. W. Davies, S. J.-C. Albrecht, G. Assanelli, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1276; b) A. Caballero, E. Despagnet-Ayoub, M. M. Díaz-Requejo, A. Díaz-Rodríguez, M. E. González-Núñez, R. Mello, B. K. Muñoz, W.-S. Ojo, G. Asensio, M. Etienne, P. J. Pérez, *Science* **2011**, *332*, 835.
- [13] Eine Monographie zum Thema „Carbene“: *Carbene Chemistry: From Fleeting Intermediate to Powerful Reagents* (Hrsg.: G. Bertrand), Marcel Dekker, New York, **2002**.
- [14] a) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469; b) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053; c) B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem.* **2008**, *119*, 202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 198; d) M. Holzwarth, A. Dieskau, M. Tabassam, B. Plietker, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7387; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7251; e) M. Jegelka, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10417; f) M. S. Holzwarth, W. Frey, B. Plietker, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11113; g) A. P. Dieskau, B. Plietker, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5544; h) S. Magens, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8807; i) A. P. Dieskau, J.-M. Begouin, B. Plietker, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5291; j) A. P. Dieskau, M. S. Holzwarth, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2423.
- [15] *Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications* (Hrsg.: T. Takeda), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [16] *Metal Carbenes in Organic Synthesis* (Hrsg.: F. Zaragoza Dörwald), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [17] a) W. Kirmse, M. Kapps, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 994; b) M. P. Doyle, W. H. Tamblin, V. Bagheri, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094; c) D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1303; d) R. Prabharasuth, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5256.
- [18] Während dieser Arbeit wurde eine effiziente Eisen-katalysierte Wittig-Reaktion publiziert: P. Wang, C.-R. Liu, X.-L. Sun, S.-S. Chen, J.-F. Li, Z. Xie, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 290.
- [19] Wir stimmen mit einem der Gutachter überein, dass die Olefinierung unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an AsPh₃ nicht unbedingt zeitgemäß ist. Die hier gezeigte Olefinierung sollte daher eher als „proof of concept“ gesehen werden. Der Ausbau dieses Reaktionsprototyps ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Die in Lit. [18] beschriebene katalytische Wittig-Reaktion unter Verwendung katalytischer Mengen an AsPh₃ zeigt aber deutlich das Potenzial der Olefinierung.
- [20] Für Details zur Optimierung der Doyle-Kirmse-Reaktion siehe die Hintergrundinformationen.
- [21] a) B. Morandi, B. Mariampillai, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1101; b) B. Morandi, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5984; c) B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 938; d) B. Morandi, J. Cheang, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3080; e) B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4294; f) B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9085.