

Kein Trugbild, sondern echt: stabile Aminoketene durch Carbencarbonylierung**

Thomas T. Tidwell*

Stichwörter:

Carbene · Carbonylierungen · Ketene · Reaktive Zwischenstufen · Synthesemethoden

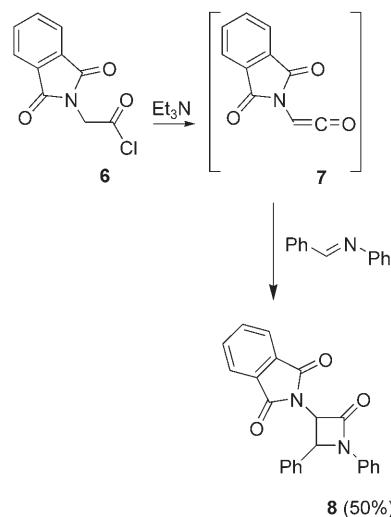
Schon sehr bald nach der Synthese und Isolierung des ersten Ketens im Jahr 1905^[1a] gab es Versuche, Ketene mit stark elektronegativen Substituenten wie Sauerstoff und Halogen zu präparieren.^[1b-d,2,3] Solche Derivate ließen sich jedoch nicht isolieren, und ihre hohe Reaktivität war offensichtlich. Ketene mit Sauerstoffsubstituenten^[2a,b] konnten lediglich in situ erzeugt und durch [2+2]-Cycloadditionen mit Iminen abgefangen werden.^[2a] Sehr viel später wurde die Existenz dieser Verbindungen in gefrorenen Matrices^[2c] oder als kurzlebige Zwischenstufen in Lösung^[2d] direkt nachgewiesen (IR- und UV-Spektroskopie), und auch über ihre Erzeugung in der Gasphase wurde berichtet.^[2e]

Wenngleich die Synthese halogen-substituierter Ketene schon früh versucht wurde,^[3a,b] konnte ihre Bildung erst Mitte der 60er Jahre durch Abfangreaktionen schlüssig belegt werden.^[3c-e] Eine Charakterisierung gelang dabei lediglich bei tiefen Temperaturen in Lösung und in Matrix oder in der Gasphase.^[1b-d]

Bereits Staudinger hatte Vermutungen zur möglichen Synthese von stickstoffsubstituierten Ketenen geäußert,^[2b] selbst aber offenbar nie Versuche in diese Richtung unternommen. Später spielten solche Spezies eine entschei-

dende Rolle bei den Forschungen zur Penicillinsynthese:^[4] Die erste erfolgreiche Herstellung eines stickstoffsubstituierten Ketens wurde wohl durch Sheehan et al. beschrieben, die Succinimidacetylchlorid (1) mit Triethylamin zum intermediären, nicht beobachtbaren Keten 2 umsetzen (Schema 1). Das Intermediat 2 wurde in situ durch Keten-Imin-[2+2]-Cycloaddition mit dem Thiazolin 3 unter Bildung von 4 abgefangen, das dann in der Synthese eines 5-Phenylpenicillins 5 eingesetzt wurde.^[4]

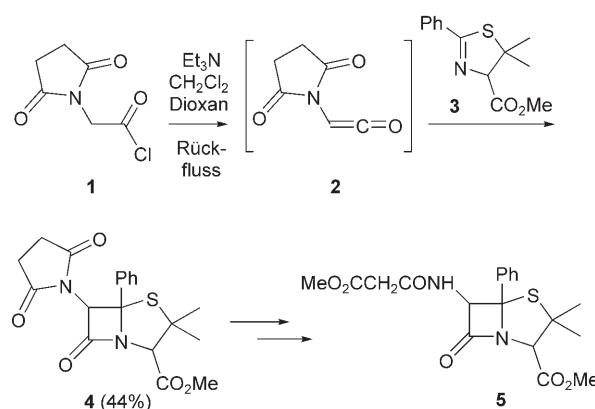
Zur etwa gleichen Zeit gelang auch die Erzeugung des Phthalimidoketens 7 (Schema 2) durch Dehydrochlorierung. Auch in diesem Fall wurde das Intermediat in situ durch eine [2+2]-Cycloaddition mit Iminen, unter anderem Benzylidenanilin, abgefangen.^[5a] Die Bildung der Keten-Intermediate wurde seinerzeit nur postuliert,^[5a] gilt aber heute als gesichert, auch wenn sie zu kurzlebig sind, um direkt beobachtet zu werden.^[1d,5c,d] In der Folge wurde die Bildung von stickstoffsubstituierten Ketenen, und insbesondere ihre Ver-



Schema 2. Bildung eines Phthalimidoketens und [2+2]-Cycloaddition.

wendung in der β -Lactam-Cyclisierung, umfassend erforscht.^[5b-d]

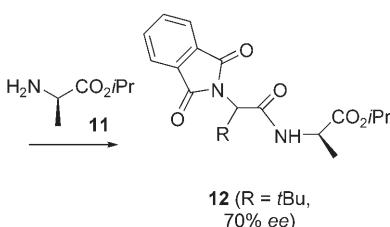
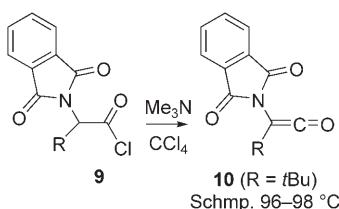
Die Bildung substituierter Phthalimidoketene **10** durch die Reaktion von Säurechloriden **9** mit tertiären Aminen wurde von Winter und Pracejus in weiteren Studien untersucht (Schema 3). Für Derivate mit R = Bn, Ph und iPr wurde die Bildung von Ketenen in Lösung anhand der IR-Spektren und des Auftretens charakteristischer Ketenbanden bei 2141, 2136 bzw. 2125 cm^{-1} nachgewiesen.^[6] Die Dehydrochlorierung des Säurechlorids **9** (R = tBu) mit Trimethylamin ergab nach Destillation im Hochvakuum das *tert*-



Schema 1. Synthese von 5 nach [2+2]-Cycloaddition eines in situ gebildeten Ketens mit einem Imin.

[*] Prof. T. T. Tidwell
Department of Chemistry
University of Toronto
Toronto, Ontario M5S 3H6 (Kanada)
Fax: (+1) 416-978-3585
E-Mail: ttidwell@chem.utoronto.ca

[**] Dem Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada wird für finanzielle Unterstützung gedankt.



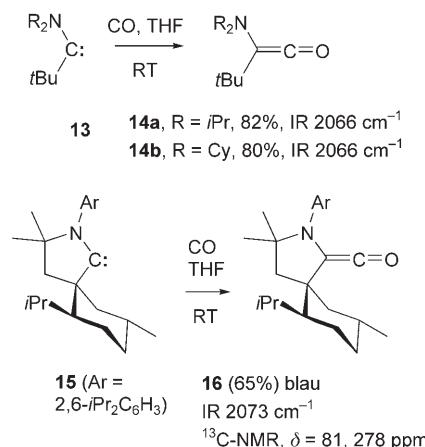
Schema 3. Bildung eines isolierbaren Phthalimidoketens.

Butylphthalimidoketen **10** ($R = t\text{Bu}$, Schmp.: 96–98°C, IR-Absorption bei 2134 cm^{-1}). Eine Röntgenstrukturanalyse von **10** steht zwar noch aus, die sterische Stabilisierung durch die zwei sperrigen Gruppen und die Delokalisierung des freien Elektronenpaares am Stickstoff lassen es aber plausibel erscheinen, dass die Verbindung sogar im festen Zustand stabil ist. Die Reaktion von **10** ($R = t\text{Bu}$) mit dem (*R*)-Alaninester **11** bei -62°C ergab das Dipeptid **12** mit einem Enantiomerenüberschuss von 70% *ee*. Es ist allerdings kein Fall bekannt, in dem ein Aminoketen direkt beobachtet oder isoliert werden konnte.

Eine Erklärung für die hohe Reaktivität von sauerstoff-, stickstoff- und halogensubstituierten Ketenen lieferte eine Korrelation zwischen den berechneten isodesmischen Stabilisierungsenergien und den Elektronegativitäten der Substituenten. Demnach werden Ketene mit elektropositiveren Substituenten stärker stabilisiert als solche mit elektronegativeren Substituenten.^[7] Außerdem wurde gezeigt, dass Ketene durch π -Acceptoren als Substituenten stabilisiert werden und dass sie eine hohe Elektronendichte am C2-Atom haben, die eine ungünstige Wechselwirkung mit den freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs, Stickstoffs oder Halogens bewirkt.

Ein früher Bericht über die Isolierung eines zweifach stickstoffsubstituierten Ketens nach Carbonylierung eines stabilen Carbens durch Kohlenmonoxid^[8a] konnte experimentell nicht bestätigt werden. Außerdem belegte ei-

ne Berechnung einen energetisch ungünstigen Zustand.^[8b] Stickstoffsubstituierte Ketene verblichen also lange Zeit als nicht beobachtbare reaktive Intermediate. Überraschenderweise konnte nun aber erstmalig gezeigt werden, dass die Carbencarbonylierung ein gangbarer Syntheseweg zu Ketenen ist.^[9a] Im speziellen Fall gelang die Addition von Kohlenmonoxid an stabile aminosubstituierte acyclische Carbene **13a,b**^[9b] sowie an das cyclische Carben **15** (Schema 4).^[9c] Die Reaktionen ver-



Schema 4. Stabile Aminoketene durch Carbonylierung von Carbenen; Cy = Cyclohexyl.

liefen bei Raumtemperatur in THF unter Einleitung von Kohlenmonoxid und führten zu den stabilen Ketenen **14a,b** und **16**, die jeweils einen einzelnen Stickstoffsubstituenten enthalten. Die Verbindungen **14** haben die für Ketene typische gelbe Farbe und weisen charakteristische IR- und NMR-Spektren auf. Das Keten **16** hingegen zeigt eine außergewöhnliche blaue Farbe und ein tieffeldverschobenes ¹³C-NMR-Signal für C2 von 278 ppm. Die Strukturen der kristallinen Ketene **14b** und **16** wurden durch Röntgenkristallographie bestimmt (Abbildungen 1 und 2); zusätzlich wurden die Strukturen der Modellaminoketene **17** und **18** aus Dichtefunktionalrechnungen erhalten (Schemma 5).

Das Stickstoffatom des flexiblen Ketens **14b** liegt pyramidal vor (Summe der Bindungswinkel: 347.7°), wobei sich das ungebundene Elektronenpaar anti-periplanar zur C=C=O-Gruppe befindet. Für die energieminiimierte Struktur von **17** wurde eine ähnliche Geometrie

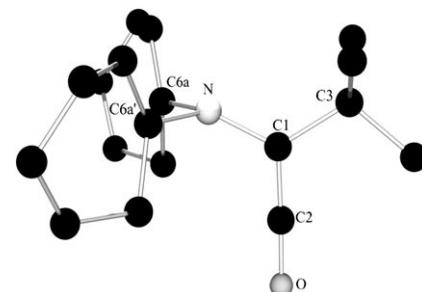


Abbildung 1. Röntgenstruktur des Amino-
ketens **14b** im Kristall (aus Lit. [9a])

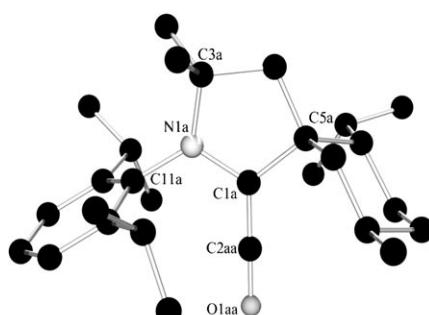
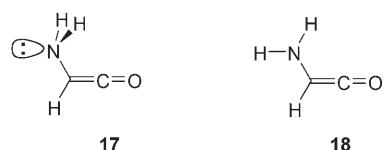


Abbildung 2. Röntgenstruktur des Amino-
ketens **16** im Kristall (aus Lit. [9a]).



Schema 5. Berechnete Strukturen von Amino-
ketenen.

erhalten. Für das starre Keten **16** ergibt die Röntgenstruktur eine planare Geometrie des Stickstoffatoms (Summe der Bindungswinkel: 357.3°) und für das ungebundene Elektronenpaar eine parallele Anordnung zum π -System der $\text{C}=\text{C}$ -Gruppe. Die berechnete Struktur **18**, die eine ähnliche Geometrie wie **16** aufweist, entspricht keinem Energienimum, sondern liegt um $6.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ über der Struktur **17**. Die berechneten Singulett-Triplett-Abstände für **17** und **18** betragen 23.9 bzw. $17.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ – verglichen mit $51.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ für $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$. Die kleineren Energiedifferenzen bei **17** und **18** sind auf ein höheres HOMO zurückzuführen, wogegen die LUMOs unbeeinflusst bleiben. Die Struktur von **16** im Kristall und die berechneten Strukturen von **17** und **18** lassen ver-

gleichsweise lange Bindungen zwischen dem N-Atom und dem Keteny-C-Atom erkennen (1.405, 1.443 bzw. 1.409 Å), die auf einen geringen π -Bindungsanteil hinweisen. Die blaue Farbe von **16**, entsprechend einer starken Absorptionsbande bei 500–700 nm, wurde dem geringeren HOMO-LUMO-Abstand zugeschrieben, wodurch das Keten die Eigenschaften eines Diradikals erhält.^[9a] Die außergewöhnliche chemische Verschiebung des Carbonylkohlenstoffs von **16** im ¹³C-NMR-Spektrum ($\delta = 278$ ppm) wurde ebenfalls mit dem verringerten HOMO-LUMO-Abstand erklärt, der einen erhöhten paramagnetischen Beitrag verursacht.

Die Chemie der Carbene und Ketene ist seit fast einem ganzen Jahrhundert eng verwoben, und frühe Untersuchungen zur thermischen Decarbonylierung von Ketenen trugen dazu bei, die Existenz von Carbenen als reaktive Zwischenstufen zu belegen.^[10a] Auch nach über 50 Jahren bleibt die Photolyse und Thermolyse von Keten zum Methylen eine der am meisten untersuchten Reaktionen in der chemischen Physik.^[10b,c] Die Synthese von Ketenen mit pyramidalen, nichtkonjugierenden Stickstoffatomen (wie **14**) und solchen mit planaren Stickstoffatomen, die π -Konjugation mit der Ketengruppe eingehen (wie **16**), wird durch die einzigartigen Eigenschaften der Carbene **13** und **15** ermöglicht. Dass diese stabilen Carbene mit Kohlenmonoxid reagieren, ist eine neuartige Eigenschaft dieser Verbindungsklasse. Die hier beschriebenen Entwicklungen lassen ahnen, dass wei-

tere Entdeckungen im Bereich der Ketenchemie folgen werden – sowohl was die Synthese neuer Verbindungen als auch die Interpretation von Reaktionsmechanismen betrifft.

Online veröffentlicht am 26. Juli 2006

-
- [1] a) H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1735–1739; b) eine historische Betrachtung zur Entwicklung der Ketenchemie: T. T. Tidwell, *Angew. Chem. 2005*, *117*, 5926–5933; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5778–5785; c) eine Übersicht über neuere Entwicklungen in der Ketenchemie: T. T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *563*–576; d) T. T. Tidwell, *Ketenes*, 2. Aufl., Wiley, Hoboken, **2006**.
 - [2] a) H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 1638–1640; b) H. Staudinger, H. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **1923**, *6*, 304–315; c) G. Maier, C. Rohr, *Liebigs Ann.* **1996**, *307*–309; d) A. V. Fedorov, E. O. Danilov, A. G. Merzlikine, M. A. J. Rogers, D. C. Neckers, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3208–3214; e) T. Sugimura, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *1185*–1192.
 - [3] a) H. Staudinger, E. Anthes, H. Schneider, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 3539–3541; b) E. Ott, *Justus Liebigs Ann.* **1913**, *401*, 159–177; c) H. C. Stevens, D. A. Reich, D. R. Brandt, K. R. Fountain, E. J. Gaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5257–5259; d) W. T. Brady, H. G. Liddell, W. L. Vaughn, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626–628; e) L. Ghosez, R. Montaigne, P. Mollet, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *135*–139.
 - [4] a) J. C. Sheehan, E. L. Buhle, E. J. Corey, G. D. Laubach, J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3829–3830; b) J. C. Sheehan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4756–4759; c) J. C. Sheehan, *The Enchanted Ring*, MIT Press, Cambridge, **1982**.
 - [5] a) J. C. Sheehan, J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1204–1206; J. C. Sheehan, J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4367–4372; b) J. C. Sheehan, E. J. Corey, *Org. React.* **1957**, *9*, 388–408; c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, *Science of Synthesis (Houben-Weyl)*, Vol. 23.6 (Hrsg.: D. Bellus, R. Danheiser), Thieme, Stuttgart, **2006**; d) W. Reichen, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 569–588.
 - [6] S. Winter, H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 151–159.
 - [7] a) L. Gong, M. A. McAllister, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6021–6028; b) M. A. McAllister, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4506–4515.
 - [8] a) S. N. Lyashchuk, Y. G. Skrypnik, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5271–5274; b) D. A. Dixon, A. J. Arduengo III, K. D. Dobbs, D. V. Khasnis, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 645–648.
 - [9] a) V. Lavallo, Y. Canac, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3488–3491; b) V. Lavallo, J. Mafhouz, Y. Canac, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8670–8671; c) V. Lavallo, Y. Canac, C. Prasang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 5851–5855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5705–5709.
 - [10] a) H. Staudinger, R. Endle, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 1437–1442; b) K. Knox, R. G. W. Norrish, G. Porter, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1477–1486; c) W. F. Ross, G. B. Kistiakowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1112–1115.