

Diels-Alder-Reaktionen

DOI: 10.1002/ange.200601974

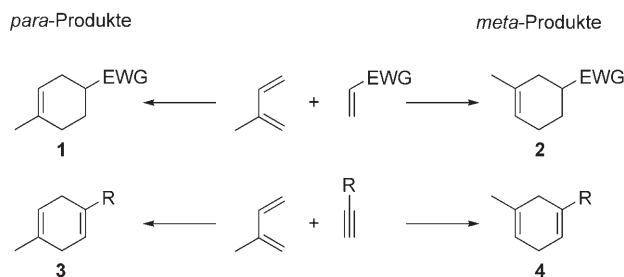
Meta-dirigierende Cobalt-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen**

Gerhard Hilt,* Judith Janikowski und Wilfried Hess

Die Diels-Alder-Reaktion ist seit Jahrzehnten fester Bestandteil der organischen Synthese, was durch zahllose Anwendungen in der Natur- und Wirkstoffsynthese belegt werden kann.^[1] Der präparative Nutzen der Diels-Alder-Reaktion wird durch den cyclischen Übergangszustand bedingt, durch den die *E/Z*-Konfiguration der Ausgangsverbindungen selektiv in eine *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration der Produkte transferiert wird. Zudem kann die Regiochemie der intermolekularen Diels-Alder-Reaktion mithilfe der Woodward-Hoffmann-Regeln und der darin implizierten *ortho/para*-Regel vorhergesagt werden.^[2] Auf der anderen Seite bedeutet diese *ortho/para*-Selektivität jedoch eine deutliche Einschränkung der intermolekularen Reaktion, da ein *meta*-substituiertes Produkt (**2**) in den meisten Fällen nicht bevorzugt gebildet wird und daher auch nicht leicht über eine thermische Diels-Alder-Reaktion zugänglich ist (Schema 1). Einzig die thermische Diels-Alder-Reaktion von Alkenyl-Bor-Verbindungen, wie etwa dem Vinyl-9-Borabicyclo-[3.3.1]nonan, mit unsymmetrischen 1,3-Dienen wie Isopren bildet eine Ausnahme, da hier eine regioselektive *meta*-dirigierende Diels-Alder-Reaktion eingegangen wird, wobei das Produkt vom Typ **2** in einem *meta/para*-Verhältnis von 90:10 entsteht.^[3]

[*] Prof. Dr. G. Hilt, J. Janikowski, W. Hess
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35043 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-282-5677
E-Mail: hilt@chemie.uni-marburg.de

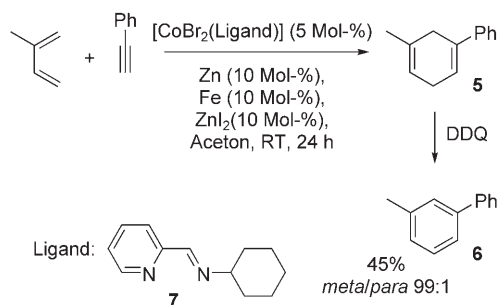
[**] Diese Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.



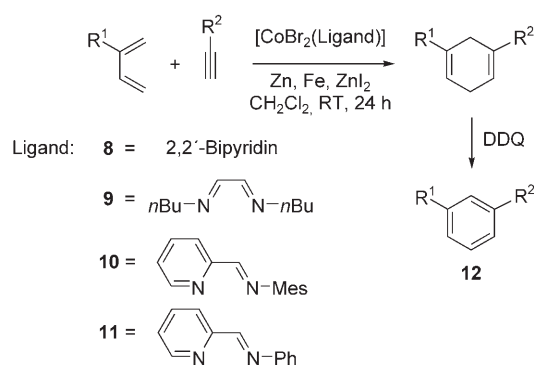
Schema 1. Para- und meta-Diels-Alder-Reaktionsprodukte. EWG = elektronenziehende Gruppe.

Eine analoge *meta*-dirigierende Diels-Alder-Reaktion von 1,3-Dienen mit Alkinen zu den Produkten **4** ist nicht bekannt. Allerdings werden diese *meta*-substituierten dihydroaromatischen Systeme (**4**) als Nebenprodukte in Übergangsmetall-katalysierten Cycloadditionen detektiert und isoliert.^[4] Aber auch in diesen Metall-katalysierten Reaktionen wird das *para*-substituierte Produkt (**3**) bevorzugt gebildet.

Im Verlauf unserer Untersuchungen zu Cobalt-katalysierten Cyclisierungen berichteten wir von einem einfachen Cobalt-Katalysatorsystem aus $[\text{CoBr}_2(\text{dppe})]$ ($\text{dppe} = 1,2$ -Bis(diphenylphosphanyl)ethan), ZnI_2 , Zn oder Bu_4NBH_4 , das nicht aktivierte Ausgangsverbindungen unter milden Bedingungen in die bevorzugt *para*-substituierten Diels-Alder-Addukte **3** überführt.^[5] Unlängst gelang uns auch die Identifizierung eines einfachen Cobalt-Katalysatorsystems aus $[\text{CoBr}_2(\text{Diimin})]$ (5 Mol-%), ZnI_2 , Zn- und Fe-Pulver (jeweils 10 Mol-%), das in sehr guten Ausbeuten die Cobalt-katalysierte Diels-Alder-Reaktion zwischen Phenylacetylen und Isopren ermöglicht und hoch regioselektiv das *meta*-substituierte Cycloadditionsprodukt **5** bildet. Dessen Identität kann nach Oxidation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) eindeutig durch NMR-Spektroskopie von **6** nachgewiesen werden. Als besonders chemo- und regioselektiv erwiesen sich Cobalt-Komplexe mit Pyridin-Donoren wie **7** (Schema 2). Auch 2,2'-Bipyridin (**8**, Schema 3), Phenanthrolin sowie symmetrische aliphatische Diimine (**9**) und gemischte Pyridin-Imin-Verbindungen (**10** und **11**) haben sich als geeignete Liganden herausgestellt.^[6] Zudem ließ sich durch die Kombination von Zink- und Eisen-Pulver als Reduktionsmittel die Bildung der [2+2+2]-Cyclotrimerisierungsprodukte des Alkins fast gänzlich unterdrücken. Das *meta*-substituierte Produkt **6** konnte in akzeptabler Ausbeute



Schema 2. Meta-selektive Cobalt-katalysierte Diels-Alder-Reaktion.



Schema 3. Präparative Anwendung der *meta*-selektiven Cobalt-katalysierten Diels-Alder-Reaktion. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, R¹, R²: siehe Tabelle 1.

von 45 % und in einer nahezu perfekten Regioselektivität von 99:1 isoliert werden. Es stellte sich schnell heraus, dass die Ausbeuten beim Wechsel von Aceton zu Dichlormethan sowie nach dem Austausch des Cyclohexyl-Substituenten gegen aromatische Reste (Phenyl- oder Mesitylrest, **10** und **11**) deutlich höher liegen, wenn sich auch die Regioselektivität ein wenig verringert.

In einer Versuchsreihe mit vier ausgewählten Cobalt-Komplexen wurden aromatische, aliphatische, olefinische und Silyl-funktionalisierte terminale Alkine mit Isopren, Myrcen und 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien in Dichlormethan umgesetzt, um die Anwendungsbreite der neuartigen *meta*-dirigierenden Cobalt-katalysierten Diels-Alder-Reaktion zu untersuchen (Schema 3).

Außer Aryl-, Alkenyl- und Alkyl-substituierten Alkinen werden auch Silyl- und Sulfon-funktionalisierte terminale Alkine und der nicht geschützte Propargylalkohol als Substrate akzeptiert. Die Reaktionszeiten der Diels-Alder-Reaktionen mit den Diimin-Liganden sind länger als bei der *para*-dirigierenden Cobalt-katalysierten Diels-Alder-Reaktion mit dem {Co(dppe)}-Komplex. Wie Tabelle 1 verdeutlicht, werden die *meta*-substituierten Produkte mit hoher Regioselektivität und in guten bis exzellenten Ausbeuten gebildet. Bisher lässt sich kein einzelner optimaler Ligand identifizieren, allerdings konnte in den meisten Fällen bereits unter den vier ausgewählten Diimin-Liganden jeweils ein Vertreter ausgemacht werden, mit dem eine gute bis sehr gute Ausbeute und Regioselektivität erzielt wurden.

Bei diesen Cobalt-Diimin-katalysierten Reaktionen gehen wir davon aus, dass die Cobalt(II)-Vorkomplexe in situ zu Cobalt(I)-Komplexen reduziert werden, da weder das Zink- noch das Eisen-Pulver von der Reduktionskraft stark genug sind, um die jeweiligen Cobalt(I)-Spezies weiter zu reduzieren.^[7] Aus bisher ungeklärter Ursache wird die [2+2+2]-Cyclotrimerisierung^[8] durch die Zugabe von Eisen-Pulver deutlich unterdrückt. Worauf dieser Effekt zurückzuführen ist, wird derzeit untersucht. Lediglich durch die Kombination von Cobalt-Komplex, Zink-Pulver, Eisen-Pulver und Zinkiodid werden die sehr guten Ergebnisse erzielt. Das Fehlen eines dieser Bestandteile führt entweder nicht zu den beschriebenen Umsetzungen – oder zumindest

Tabelle 1: Cobalt-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen (siehe Schema 3).^[a]

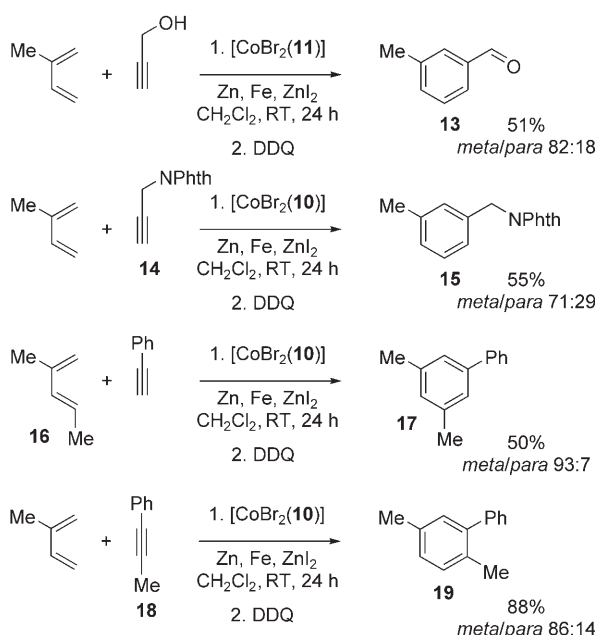
Nr.	R ¹	R ²	Produkt (12)	Ausb. (<i>meta/para</i>)
1				8 : 77 % (98:2)
2	Me	Ph		9 : 90 % (97:3)
3				10 : 98 % (80:20)
4				11 : 80 % (95:5)
5				8 : 85 % (92:8)
6	Me	<i>n</i> Bu		9 : 81 % (73:27)
7				10 : 90 % (80:20)
8				11 : 85 % (82:18)
9				8 : 80 % (83:17)
10	Me	SiMe ₃		9 : 66 % (57:43)
11				10 : 80 % (93:7)
12				11 : 93 % (85:15)
13				8 : 47 % (95:5)
14	Me	CH ₂ SO ₂ Ph		9 : 57 % (90:10)
15				10 : 61 % (69:31)
16				11 : 63 % (95:5)
17				8 : 67 % (97:3)
18		Ph		9 : 75 % (96:4)
19				10 : 95 % (96:4)
20				11 : 53 % (95:5)
21				8 : 88 % (82:18) ^[c]
22	Me			9 : 88 % (85:15) ^[c]
23				10 : 80 % (87:13) ^[c]
24				11 : 81 % (90:10)^[c]
25				8 : 22 % (98:2)
26	OSiMe ₃ ^[b]	<i>t</i> Bu		9 : 80 % (99:1)
27				10 : 78 % (97:3)
28				11 : 41 % (94:6)

[a] Die besten Resultate in Bezug auf Ausbeute und Regioselektivität sind durch Fettdruck hervorgehoben. [b] Bei der Aufarbeitung sollte das Kieselgel durch Zugabe von Triethylamin zum Eluenten deaktiviert werden. [c] Die DDQ-Oxidation führt zur Zersetzung der Produkte, sodass die dihydroaromatische Verbindung in einer Reinheit von ca. 95 % isoliert wurde.

zu größeren Ausbeuteverlusten – oder zu deutlich verringerten Chemo- und Regioselektivitäten. In einigen Fällen wird die Bildung eines 1,3,6-Cyclooctatrien-Nebenprodukts beobachtet. Allerdings beträgt der Anteil der [4+2+2]-Cycloadditionsaddukte selten mehr als 10 % (GC-Analyse), und diese Nebenprodukte können relativ leicht säulenchromatographisch abgetrennt werden.^[9]

Erstaunlicherweise gelingt die Umsetzung des ungeschützten Propargylalkohols (Schema 4) mit Isopren relativ gut in akzeptabler Chemo- und Regioselektivität, wohingegen eine entsprechende Reaktion mit dem [CoBr₂(dppe)]-Katalysatorsystem bisher nicht in ähnlicher Weise realisiert werden konnte. Allerdings liefert die anschließende DDQ-Oxidation den entsprechenden Aldehyd, sodass diese Umsetzung mit 2.2 Äquivalenten DDQ durchgeführt wurde, um das Produkt **13** in guten Ausbeuten zu erhalten.^[10]

Während das Propargylphthalimid **14** mit dem Cobalt-Katalysatorsystem [CoBr₂(dppe)], ZnI₂, Zn-Pulver die Cy-



Scheme 4. Meta-selektive Diels-Alder-Reaktion funktionalisierter und höher substituierter 1,3-Diene und Alkine. Phth = Phthaloyl.

cloadditionsprodukte nur in schlechten Ausbeuten lieferte,^[11] konnte mit dem neuen Cobalt-Diimin-System (Schema 4) eine deutlich höhere Ausbeute an **15** von 55 % erzielt werden, wobei die *meta/para*-Selektivität von 71:29 verglichen mit der anderer Reaktionen eher mäßig ist.

Zur weiteren Verdeutlichung der komplementären Regioselektivität der neuen Cobalt-Diimin-Katalysatorsysteme zum *para*-selektiven [CoBr₂(dppe)]-System wurde das unsymmetrische 1,3-Dien **16** mit Phenylacetylen unter den neuen Reaktionsbedingungen zum entsprechenden regioisomeren *meta*-Produkt **17** in akzeptabler Ausbeute mit guter Regioselektivität von 93:7 cyclisiert. Da die Reaktivität für das höher substituierte 1,3-Dien **16** verringert ist, wird zudem noch das Alkin-Trimerisierungsprodukt in 45 % Ausbeute isoliert. Daneben akzeptiert das Cobalt-Diimin-Katalysatorsystem auch interne unsymmetrische Alkine wie 1-Phenyl-1-propin (**18**), und das entsprechende Cycloadditionsprodukt **19** konnte nach DDQ-Oxidation in guter Ausbeute von 88 % und in guter Regioselektivität (86:14) isoliert werden.

Wir haben hier die erste breit anwendbare *meta*-selektive Diels-Alder-Reaktion von nicht aktivierten Ausgangsverbindungen beschrieben; dies gelang mithilfe eines neuen Cobalt-Katalysatorsystems. Die intermediär gebildeten dihydroaromatischen Verbindungen können isoliert werden, zur eindeutigen NMR-Identifizierung der Produkte wurden diese allerdings bisher durch DDQ zum aromatischen System oxidiert. Durch die Variation der Liganden und der Reaktionsbedingungen konnten wir aus identischen Ausgangsverbindungen die regioisomeren Produkte in guten Ausbeuten und guten Regioselektivitäten herstellen, entweder zugunsten des *para*-substituierten Produkts (mit dem {Co(dppe)}-Komplex) oder zugunsten des *meta*-substituierten Produkts (mit dem {Co(Diimin)}-Komplex).

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur *meta*-selektiven Cobalt-katalysierten Diels-Alder-Reaktion (Tabelle 1, Nr. 2): Eine Lösung von [CoBr₂(9)] (39 mg, 0.1 mmol, 5 Mol-%), Zinkiodid (64 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%) Zink-Pulver (13 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%) und Eisen-Pulver (11 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%) wird in wasserfreiem Dichlormethan (1 mL) unter Stickstoffatmosphäre kurz zum Sieden gebracht. Danach werden Isopren (136 mg, 2 mmol) und Phenylacetylen (204 mg, 2 mmol) zugegeben, und die Suspension wird bis zum vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindungen nach GC-Kontrolle gerührt. Danach filtriert man die Suspension über wenig Kieselgel (Eluent: Diethylether), entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in Benzol auf und oxidiert das dihydroaromatische Produkt durch Zugabe von DDQ (545 mg, 2.4 mmol, 1.2 Äquiv.). Nach 2 h bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Diethylether (50 mL) versetzt und mit einer wässrigen Natriumhydroxid/Natriumthiosulfat-Lösung (jeweils 10-proz.) gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: Pentan/CH₂Cl₂ 100:1). Das Produkt wird als farbloses Öl (305 mg, 0.18 mmol, 90 %) erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[12] Die Verhältnisse der Regioisomere werden über Integration der GC- und NMR-Signale ermittelt.

Eingegangen am 18. Mai 2006

Online veröffentlicht am 7. Juli 2006

Stichwörter: 1,3-Diene · Alkine · Cobalt · Cycloadditionen · Regioselektivität

- [1] W. Carruthers *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**; S. Kobayashi, K. A. Jørgensen *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650; K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1743; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
- [2] K. A. Jørgensen in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Kobayashi, K. A. Jørgensen), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Kap. 8, S. 301–327; I. Fleming *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **1977**; R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, VCH, Weinheim, **1970**.
- [3] M. A. Silva, S. C. Pellegrinet, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4095; M. A. Silva, S. C. Pellegrinet, J. M. Goodman, *Arkivoc* **2003**, 556; S. C. Pellegrinet, M. A. Silva, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8832; Y.-K. Lee, D. A. Singleton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2255; D. A. Singleton, K. Kim, J. P. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3071.
- [4] Ausgewählte Beispiele zur intermolekularen Diels-Alder-Reaktion von Alkinen mit 1,3-Dienen: R. Z. Dolor, P. Vogel, *J. Mol. Catal.* **1990**, *60*, 59; S.-J. Paik, S. U. Son, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2045.
- [5] Beispiele: G. Hilt, K. I. Smolko, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2795; G. Hilt, T. J. Korn, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2783; G. Hilt, S. Lüers, K. Polborn, *Isr. J. Chem.* **2001**, *41*, 317; G. Hilt, F.-X. du Mesnil, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6757.
- [6] Cobalt-Komplexe vom Vitamin-B₁₂-Typ, wie Salen-, Glyoximato- oder Phthalocyanin-Cobalt-Komplexe, sind nicht reaktiv in der Diels-Alder-Reaktion.
- [7] In elektroanalytischen Messungen wurde das Redoxpotential exemplarisch für den [CoBr₂(10)]-Komplex bestimmt. Das differenzielle Pulsvoltammogramm zeigt einen einzigen Reduktionspeak [Co^{II}/Co^I; E = –560 mV; Ag/AgCl] innerhalb des Po-

- tentialfensters (> -1.60 V in CH_2Cl_2 ; 0.1M Bu_4NClO_4), sodass eine Weiterreduktion durch die recht milden Reduktionsmittel Zink-Pulver und Eisen-Pulver unwahrscheinlich ist.
- [8] G. Hilt, T. Vogler, W. Hess, F. Galbiati, *Chem. Commun.* **2005**, 1474; G. Hilt, W. Hess, T. Vogler, C. Hengst, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5170.
 - [9] Über die Ergebnisse der Optimierung der Cobalt-katalysierten [4+2+2]-Cycloaddition soll an anderer Stelle berichtet werden.
 - [10] H. D. Becker, A. Bjoerk, E. Adler, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1596.
 - [11] Die $[\text{CoBr}_2(\text{dppe})]$ -katalysierte Reaktion des Propargyl-Phthalimids **9** mit 2,3-Dimethyl-1,3-butadien lieferte das Cycloadditionsprodukt in 36% Ausbeute; siehe dazu: G. Hilt, F. Galbiati, *Synlett* **2005**, 829.
 - [12] Wir danken Dr. L. Ackermann, LMU München, für die Bereitstellung der analytischen Daten; siehe dazu: L. Ackermann, R. Born, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2444.