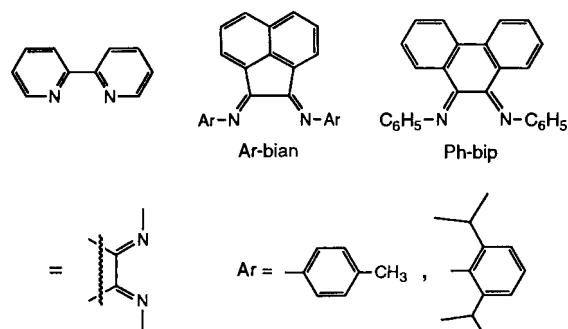


Katalytische Drei-Komponenten-Synthese von konjugierten Dienen aus Alkinen über Pd^0 -, Pd^{II} - und Pd^{IV} -(1,2-Dijimin)-Zwischenstufen**

Ruud van Belzen, Helmut Hoffmann und
Cornelis J. Elsevier*

Die direkte Synthese von konjugierten Dienen aus Alkinen ist ein wichtiger Schritt zu wertvollen Synthesebausteinen.^[1] Einige Methoden zur stereoselektiven Herstellung von Dienen aus Alkinen sind bekannt,^[2] wobei allerdings eine stöchiometrische Menge an einer reaktiven metallorganischen Verbindung eingesetzt wird (was die Einführung empfindlicher Substituenten verbietet),^[3] mehrere Schritte durchlaufen werden^[4] oder als Edukte für Kreuzkupplungen bereits stereoisomerenreine Alkenylverbindungen eingesetzt werden.^[5] Ein effektives und selektives katalytisches Verfahren zur direkten Umwandlung von Alkinen in konjugierte „offenkettige“ Diene wurde noch nicht vorgestellt.^[6]

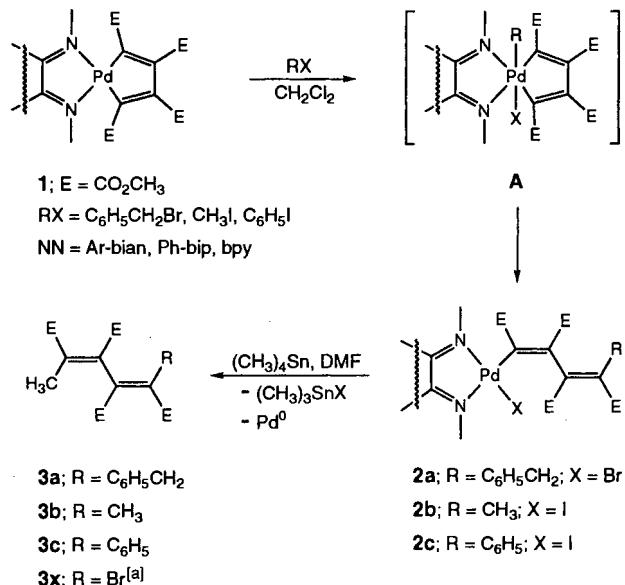
Als Teil unserer Untersuchungen über C-C- und C-X-Kreuzkupplungen^[7] (X = Heteroatom) mit Palladiumkomplexen, die statt der üblichen Phosphane starre, zweizähnige N-Liganden enthalten (Schema 1), berichten wir hier über eine neue, kataly-



Schema 1. Zweizähnige N-Liganden.

tisch verlaufende Drei-Komponenten-Synthese von konjugierten Dienen durch Kupplung von Alkinen mit Organohalogenverbindungen und Tetramethylzinn. Die Aufklärung einiger mechanistischer Details ergab, daß eine Sequenz aus stereospezifischer oxidativer Addition und reduktiver Eliminierung an Carbopalladacyclen abläuft, wobei am Katalysecyclus Pd^{0-} , Pd^{II-} und Pd^{IV-} -Spezies beteiligt sind.

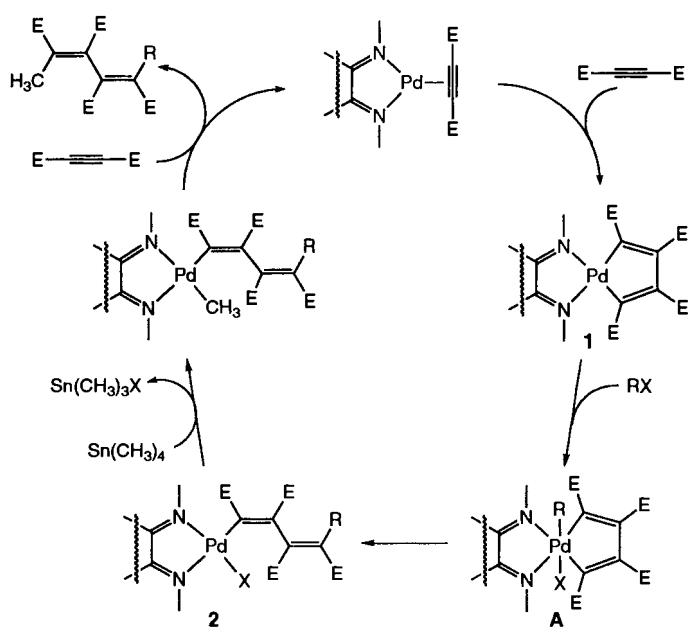
Die Palladacyclen **1**^[8] reagieren bei 20 °C in Dichlormethan mit einem Äquivalent halogeniertem Kohlenwasserstoff (z. B. Benzylbromid, Methyliodid, Iodbenzol) zu den Dienyl($NN-\kappa^2 N,N$)palladium(II)-halogeniden **2**^[9] (Schema 2; NN = Bis(arylimino)acenaphthen (Ar-bian), Bis(phenylimino)phenanthren (Ph-bip),^[10] 2,2'-Bipyridin (bpy)). Diese werden durch eine Sequenz aus oxidativer Addition und reduktiver Eliminie-



Schema 2. Stöchiometrische Reaktion der Palladacyclopentadiene **1** mit Organohalogenverbindungen und Tetramethylzinn. [a] Durch Zugabe von Br_2 (statt Me_2Sn) zu **2b** in CH_2Cl_2 , direkt nach dessen Entstehung.

rung gebildet, wobei als Zwischenstufe das Triorgano($\text{NN-}\kappa^2\text{N},\text{N}$)-palladium(IV)-halogenid **A** auftritt.^[11] Mit Tetramethyl-zinn reagieren **2a-c** bei 60–85°C in DMF selektiv zu den 2,5-difunktionalisierten 2,4-Hexadienioaten **3a-c**. Addiert man in Dichlormethan an **1** zunächst Methyliodid und dann ein Äquivalent Brom, erhält man das 2-Brom-5-methyl-Derivat **3x**.

Da die Bildung der Palladacyclen **1** aus $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ (dba = Dibenzylidenaceton) und elektronenarmen Alkinen bedeutend schneller ist als die oxidative Addition von Benzylbromid an Pd^0 -Spezies und die Insertion eines dritten Acetylenmoleküls in **1** außerdem langsamer verläuft als die Reaktion der Organohalogenvverbindungen mit **1** zu **2**, erschien uns eine katalytische Diensynthese (Schema 3), bestehend aus den oben beschriebenen Schritten.



Schema 3. Vorgeschlagener Katalysezyklus für die Palladium/N-Ligand-katalysierte Drei-Komponenten-Synthese von konjugierten Dienen aus Alkinen, RX und Me_4Sn . E = CO_2CH_3 ; RX = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, CH_3I , $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$.

[*] Prof. Dr. C. J. Elsevier, Dr. R. van Belzen, Dr. H. Hoffmann
J. H. van 't Hoff Research Instituut, Anorganisch Chemisch Laboratorium,
Universiteit van Amsterdam
Nieuwe Achtergracht 166, NL-1018 WV Amsterdam (Nederland)
Telfax: Int. + 20/525-6456
E-mail: else4@anorg.chem.uva.nl

[**] Rigid Bidentate Nitrogen Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous catalysis, 12. Mitteilung. Diese Arbeit wurde (H. H.) von der Netherlands Foundation for Chemical Research (SON), unterstützt durch die Netherlands Organization for Scientific Research (NWO), gefördert. – 11. Mitteilung: R. van Asselt, C. J. Elsevier, C. Amatore, A. Jutand, *Organometallics* **1997**, 16, 317.

nen Einzelschritten, möglich. Setzt man **1** (oder $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$) mit Ar-bian oder Ph-bip in äquimolarer Menge) als Katalysatorvorstufe mit 100 Äquivalenten Dimethylbutindioat, 50 Äquivalenten Tetramethylzinn und 50–200 Äquivalenten Benzylbromid, Methyliodid oder Iodbenzol um, so wird das Alkin bei 65°C in DMF in 8–16 h tatsächlich vollständig zu den konjugierten Dienen **3a–c** umgesetzt. Da in Acetonitril und THF die Reaktionen nur langsam verlaufen (vermutlich weil die Transmetallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist), wurde DMF als Lösungsmittel eingesetzt, womit höhere Geschwindigkeiten erzielt wurden. Die besten Ergebnisse lieferten dabei die $[\text{Pd}(\text{Ar-bian})]$ -Verbindungen als Katalysatoren: Die Produkte **3a–c** wurden in 71–85% Ausbeute isoliert. Als Nebenprodukt entstand durch eine basen- oder palladiumkatalysierte, unter Decarbonylierung verlaufende Addition von DMF an das koordinierte 1-Dimethylamino-1,2-di(methoxycarbonyl)ethen in ca. 10% Ausbeute.^[12] Dieser Befund sowie die Tatsache, daß in Abwesenheit von Palladiumspezies diese Reaktion nicht auftritt, weisen auf die Beteiligung von Pd^0 -Zwischenstufen im Katalysezyklus hin. Bei der Umsetzung zu **3c** entstanden auch das Cyclotrimerisierungsprodukt Hexamethylmellitat (Benzolhexacarbonsäurehexamethylester, 4%) sowie 1-Phenyl-1,2-di(methoxycarbonyl)-1-propen (7%).^[13] Allerdings konnte keine direkte Kreuzkupplung zwischen RX und Me_4Sn beobachtet werden. Wir synthetisierten **1** mit ein- sowie zweizähnigen N-Liganden und Dimethylbutindioat ($\text{E} = \text{CO}_2\text{Me}$) sowie Hexafluor-2-butin ($\text{E} = \text{CF}_3$), aber sowohl stöchiometrische als auch katalytische Umsetzungen mit Methylpropionat, Phenylacetylen und 1-Octin verliefen bisher nicht erfolgreich.

Setzt man **1** mit zwei Äquivalenten Brom bei 20°C in Dichlormethan um, so erhält man das (*2E,4E*)-2,5-Dibrom-2,4-hexadiendioat **5y** und $[\text{PdBr}_2(\text{NN}-\kappa^2\text{N},\text{N})]$ (Schema 4). Das Intermediat **B**, ein Diorganopalladium(IV)-dihalogenid,^[14] bildet sich bei 200 K in CD_2Cl_2 auf der Stelle quantitativ, wie für $\text{NN} = \text{Bis}(2,6\text{-diisopropylphenyl})\text{-bian}$ und Ph-bip in-situ- ^1H -

NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde; die ^1H -NMR-Signale der dem Palladiumzentrum benachbarten Methoxycarbonylgruppen in **B** sind um $\Delta\delta \approx 0.8$ tieffeldverschoben.^[15] Die paarweise Äquivalenz der Protonen im Rückgrat des N-Liganden, der Palladacyclopentadien-Einheit und der beiden (senkrecht zueinander stehenden) *N*-Arylgruppen unterstreicht die C_{2v} -Symmetrie von **B**, ebenso die Beobachtung, daß für die vier $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppen des Bis(*N*-2,6-diisopropylphenyl)-bian-Derivats nur zwei Dubletts auftreten.^[16] Die reduktive Eliminierung von **B** zu **4**, welches isoliert werden konnte,^[17] ist bei 200 K nach 10–15 min beendet. Setzt man **4** mit Br_2 um, erhält man **5y** und $[\text{PdBr}_2(\text{NN}-\kappa^2\text{N},\text{N})]$. PhI-Cl_2 reagiert mit **4** chemoselektiv zum 2-Brom-5-chlor-2,4-hexadiendioat **5x**, und die Reaktion des zu **4** analogen 5-Chlor-2,4-hexadien-2-ylpalladium(II)-chlorid-Derivats mit Br_2 führt ebenfalls ausschließlich zu **5x**. Aus diesen Befunden ergeben sich deutliche Hinweise auf die Existenz des Palladium(IV)-Intermediats **C**, das in einer stereospezifischen reduktiven Eliminierung eines der apicalen Halogenatome und die Dienyleinheit verliert. Auch die Tatsache, daß bei der Umsetzung von **4** mit ICl kein Dibromdieniin eliminiert wird und darüber hinaus Reaktionen dieser Art mit zu **4** analogen Phosphanpalladiumkomplexen überhaupt nicht ablaufen, spricht stark für das Auftreten der Palladium(IV)-Spezies.

Palladium ist also interessanterweise in drei Oxidationsstufen an diesem Katalysezyklus beteiligt. Dies verlangt vertiefte Untersuchungen, vor allem im Lichte des gegenwärtigen Interesses an katalytischen Reaktionen, bei denen (vermutlich) Palladium in hohen Oxidationsstufen beteiligt ist.^[11a, 14b, c, 18] Phosphanliganden können hierbei nicht eingesetzt werden, denn sie reagieren entweder mit dem Alkin, oder aber die Phosphanpalladium-Spezies ist unter den beschriebenen Bedingungen nicht katalytisch aktiv.

Soweit uns bekannt ist, handelt es sich bei der vorgestellten Methode um die erste direkte regioselektive Drei-Komponenten-Synthese von konjugierten Dienen aus Alkinen, die gegenüber einem nucleophilen Angriff empfindlich sind. Die so erhaltenen Diene **3** und **5** können als Synthesebausteine dienen, z. B. in konjugierten Additionen, Diels-Alder-Reaktionen und (dies gilt für **3x** und **5**) in katalytischen C-C-Kupplungen mit Vinylzinn- und Borreagentien zu konjugierten Trienen und Tetraenen. Der hinsichtlich des Alkins eingeschränkte Anwendungsbereich könnte teilweise durch Modifikationen der Substituenten, einschließlich einer Desalkoxycarbonylierung, erweitert werden.

Experimentelles

Typische Arbeitsvorschrift für die katalytische Synthese von **3**: Eine Lösung aus 15 mg $[\text{Pd}(\text{p-tol-bian})\{\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})\}]$ (0.02 mmol; tol = Toluol), 245 μL Dimethylbutindioat (2.00 mmol), 180 mg Me_4Sn (1.00 mmol) und 0.6 mL Methyliodid (10 mmol) in 10 mL DMF wurde 16 h bei 65°C unter Stickstoff in einem geschlossenen Schlenk-Gefäß gerührt. Im Falle von Benzylbromid oder Iodbenzol wurde 1.0 mmol der Organohalogenverbindung zugesetzt und die Reaktionstemperatur auf 85°C gehalten. Die Reaktionsmischung wurde nach beendeter Umsetzung in 100 mL Dichlormethan gelöst, mit Wasser gewaschen ($3 \times 150\text{ mL}$) und getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum entfernt worden war, blieb ein klebriger Feststoff zurück, aus dem das organische Produkt mit Diethylether extrahiert wurde. Nach chromatographischer Reinigung an Silicagel (Hexan/Diethylether, 9/1) wurden **3a** in 71, **3b** in 85 und **3c** in 76% Ausbeute isoliert.

Eingegangen am 12. Februar 1997 [Z10104]

Stichworte: C-C-Verknüpfungen · Diene · Mehrkomponentenreaktionen · N-Liganden · Palladium

- [1] J. M. Klunder, G. H. Posner in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991, S. 217.
 [2] a) E. Negishi in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991, S. 1163; b) P. F. Hudrik, A. M. Hudrik in *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, 1978, S. 199–273.

Schema 4. Stöchiometrische Reaktion der Palladacylen **1** mit molekularem Halogen zu 1,4-Dihalogen-1,3-dienen über Diorganopalladium(IV)-dihalogenide **B** und Organopalladium(IV)-trihalogenide **C**.

- [3] P. Knochel in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991, S. 865.
- [4] B. M. Trost, C. Li, *Synthesis* 1994, 1267.
- [5] a) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340; b) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 813; c) E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. van Horn, N. Okukado, *ibid* 1987, 109, 2393; d) B. Jiang, Y. Xu, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 511.
- [6] Ti- und Zr-katalysierte Cyclisierung von Dienen zu exocyclischen Dienen: a) W. A. Nugent, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6422; b) E. Negishi, S. J. Holm, J. M. Tour, J. A. Miller, F. E. Cederbaum, D. R. Swanson, T. Takahashi, *ibid* 1989, 111, 3336.
- [7] a) R. van Asselt, C. J. Elsevier, *Organometallics* 1992, 11, 1999; b) *Tetrahedron* 1994, 50, 323.
- [8] a) K. Moseley, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 1604; b) T. Ito, Y. Takahashi, Y. Ishii, *ibid.* 1972, 629; c) H. tom Dieck, C. Munz, C. Müller, *J. Organomet. Chem.* 1990, 384, 243; d) R. van Asselt, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorg. Chem.* 1994, 33, 1521.
- [9] Für **2** wurden zufriedenstellende spektroskopische und analytische Daten erhalten; die Konfigurationen an den Doppelbindungen der Dieneinheit wurden durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (noch unveröffentlichte Ergebnisse).
- [10] a) R. van Asselt, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, R. Benedix, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1994, 113, 88; b) R. van Belzen, R. A. Klein, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, R. Benedix, C. J. Elsevier, *ibid.* 1996, 115, 275.
- [11] a) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* 1992, 25, 83; b) P. K. Beyers, A. J. Canty, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1722; c) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* 1988, 346, C27; d) W. de Graaf, J. Boersma, D. Grove, A. L. Spek, G. van Koten, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1988, 107, 299.
- [12] $[\text{Pd}^0(\text{NN})(\text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me})]$ wurde ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch (ca. 20% Gleichgewichtskonzentration) bei der Reaktion von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ mit Ph-bip und Dimethylbutindioat zu **1** nachgewiesen. Eventuell (teilweise) abdissozierte NN-Liganden könnten DMF katalytisch zersetzen.
- [13] Wahrscheinlich gebildet durch Transmetallierung des Addukts, welches durch Phenylpalladiierung von $[\text{Pd}^0(\text{NN})(\text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me})]$ entsteht.
- [14] a) R. Usón, J. Forniés, R. Navarro, *J. Organomet. Chem.* 1975, 96, 307; b) R. van Asselt, E. Rijnberg, C. J. Elsevier, *Organometallics* 1994, 13, 706; c) R. van Asselt, C. J. Elsevier, *ibid.* 1994, 13, 1972.
- [15] ^1H -NMR-Daten für die $\text{PdC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)$ - und die $\text{PdC}=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_3)$ -Gruppen (CDCl_3): **B** (223 K): $\delta = 3.61$ bzw. 3.57 ($i\text{Pr}_2$ -bian-Derivat), 3.72 bzw. 3.58 (Ph-bip-Derivat); **1**: (223 K): $\delta = 2.66$ bzw. 3.46 ($i\text{Pr}_2$ -bian-Derivat), 2.93 bzw. 3.65 (Ph-bip-Derivat).
- [16] ^1H -NMR-Daten für die $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -Gruppen des 2,6- $i\text{Pr}_2$ -bian-Derivats (CDCl_3): **B** (200 K): $\delta = 1.26$ (d), 0.52 (d); **1** (200 K): $\delta = 1.32$, 0.54; **4** (223 K): $\delta = 1.39$ (d), 1.27 (d), 1.09 (d), 0.60 (d) (keine C_s -Ebene senkrecht zur $\text{Pd}(\text{X})\text{CN}_2$ -Ebene).
- [17] Für **4** wurden zufriedenstellende spektroskopische und analytische Daten erhalten; eine Kristallstrukturanalyse des iodanalogen Derivats von **4** ($\text{NN} = \text{bpy}$) wurde angefertigt (noch unveröffentlichte Ergebnisse).
- [18] a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4981; b) B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* 1993, 105, 1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1085; c) G. Dyker, *ibid.* 1994, 106, 117 bzw. 1994, 33, 103; d) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *ibid.* 1995, 107, 1992 bzw. 1995, 34, 1848; e) M. Catellani, L. Fertioli, *Synthesis* 1996, 769; f) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem.* 1997, 109, 142; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 119.

aktionen stetig zugenommen.^[2] In den letzten Jahren fand dieses Arbeitsgebiet aufgrund des Einsatzes der kombinatorischen Chemie in der Wirkstoffforschung sehr hohe Aufmerksamkeit.^[3] Obwohl also das Interesse an Polymeren in der organischen Synthese wieder auflebte, wurde in die Aufklärung der Strukturparameter der Polymere nur wenig Arbeit investiert. Dies gilt vor allem für den Bereich der automatisierten organischen Synthese.

Kürzlich gelang es uns, einen chiralen Liganden auf einem löslichen Polymer zu binden, wodurch eine ungehinderte ligandenbeschleunigte Katalyse (ligand accelerated catalysis, LAC) ermöglicht wurde.^[4] Der umgekehrte Fall, bei dem ein kleines organisches Substrat, an eine polymere Matrix gebunden, in einer LAC-Reaktion umgesetzt wird, wurde bisher nicht untersucht. Die Bedeutung einer Kombination dieser beiden Herangehensweisen – Immobilisierung des Liganden und des Substrats – liegt darin, daß eine Multipolymer-LAC-Reaktion realisierbar sein könnte. Wir berichten hier über den Einfluß der Struktur von Polymeren in fester und flüssiger Phase auf die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless. Auf diesen Ergebnissen aufbauend war es uns möglich, eine Multipolymer-Sharpless-AD-Reaktion durchzuführen.

Bisher wurde eine Vielfalt von Trägermaterialien in der organischen Synthese verwendet.^[5] Diese lassen sich gewöhnlich in drei Kategorien einordnen: 1) Minimal vernetzte Trägermaterialien, die gut solvatisierte Gele bilden;^[6] 2) poröse, aber starre Trägermaterialien mit einem hohen Vernetzungsgrad;^[7] 3) lineare, lösliche Polymere, die auch als Flüssigphasenträger bekannt sind.^[8] Drei Trägermaterialien der ersten Kategorie wurden eingesetzt: zwei gering Divinylbenzol-vernetzte Polystyrol-Kügelchen (Merrifield- und Wang-Harz) und das Ppropfco-polymerisat Polystyrol-Polyethylenglycol (Tentagel). Diese Harze wurden aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Eigenschaften ausgewählt. Merrifield- und Wang-Harze haben ein relativ hydrophobes Grundgerüst, während Tentagel als hydrophiles Tentakel-Polymer mit „lösungsmittelähnlichen“ Eigenschaften angesehen wird.^[8b] Als Trägermaterial der dritten Kategorie wurde Polyethylenglycol (PEG) verwendet. Dieses Homopolymer erfüllt nicht nur die Kriterien der 3. Gruppe, sondern es wurde auch deshalb aufgenommen, weil es eine ganz andere Reaktivität als Tentagel zeigt.

Auf allen vier Polymeren wurde *trans*-Zimtsäure immobilisiert (Abb. 1). So wurde sichergestellt, daß an alle Trägermate-

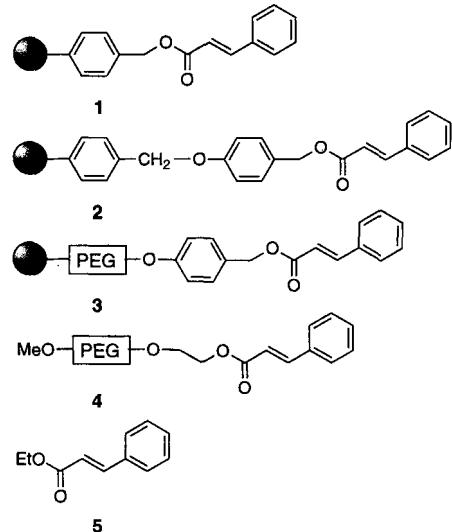


Abb. 1. Die für die AD-Reaktion nach Sharpless verwendeten polymergebundene *trans*-Zimtsäureester **1–4** sowie die Vergleichssubstanz **5**.

Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless mit polymerfixiertem Substrat und Ligand**

Hyunsoo Han und Kim D. Janda*

Seit der ersten Festphasensynthese von Oligopeptiden durch Merrifield^[1] hat die Verwendung von Polymeren als Träger, Reagens oder sogar Katalysator für ganz verschiedenartige Re-

[*] Prof. K. D. Janda, Dr. H. Han

The Scripps Research Institute
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
10550 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2595
E-mail: kdjanda@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde von dem R. W. Johnson Pharmaceutical Institute und dem Skaggs Institute for Chemical Biology unterstützt.