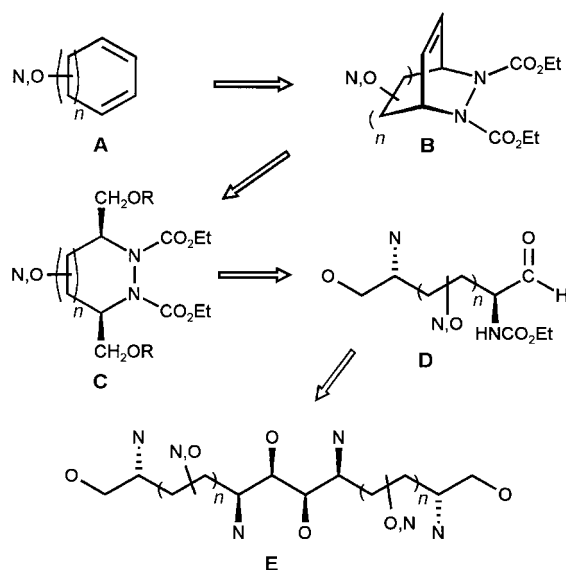


Von Cycloolefinen zu linearen C_2 -symmetrischen 1,4-Diamino-2,3-diol-Bausteinen – Peptidmimetica, Biokatalyse und Pinakol-Kupplung von α -Aminoaldehyden*

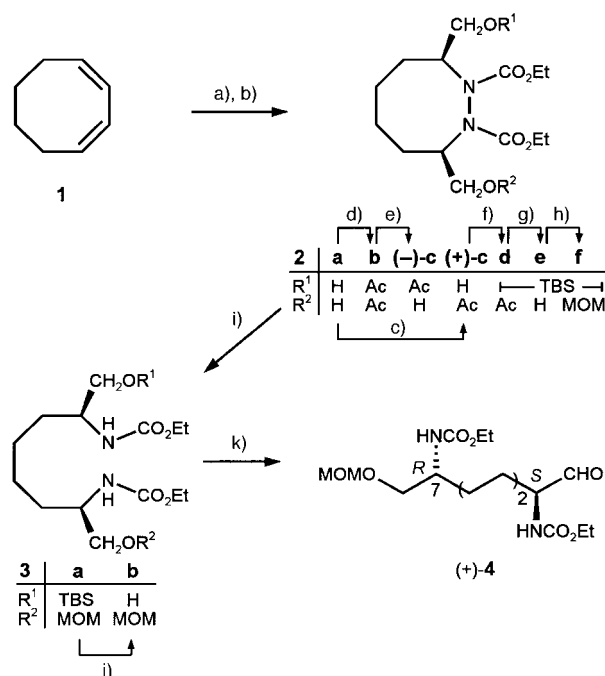
Joachim Armbruster, Stefan Grabowski, Thomas Ruch und Horst Prinzbach*

C_2 -symmetrische 1,4-Diamino-2,3-diol-Gruppierungen des Typs **E** sind zentrale Strukturelemente in zahlreichen biologisch aktiven Verbindungen.^[1] Eine variationsfähige Synthese solcher Bausteine, basierend auf dem kürzlich dokumentierten Zugang zu enantiomerenreinen Aminoaldehyden des Typs **D** aus technischen Cycloolefinen **A**,^[2] sowie exemplarische Anwendungen dieses Synthesekonzepts im Bereich aktueller Wirkstoffe werden im folgenden vorgestellt.^[1, 3]



Der lineare enantiomerenreine C_8 -Aminoaldehyd (+)-**4** (**D**, $n = 2$) wird über die in Schema 1 skizzierte Reaktionsfolge gewonnen:^[2] Addition von Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) an 1,3-Cyclooctadien **1**, Ozonolyse, Reduktion (unter strikter Einhaltung eines Temperaturprogramms) und enzymatische Asymmetrisierung, entweder durch Veresterung des *meso*-3,8-Bis(hydroxymethyl)-1,2-diazacyclooctan-1,2-dicarbonsäurediethylesters **2a** (\rightarrow (+)-**2c**) oder Hydrolyse des Diacetats **2b** (\rightarrow (-)-**2c**), wobei sich einmal mehr für beide Varianten Lipozym IM als Enzym der Wahl herausgestellt hat (jeweils 70–80% Ausbeute, $ee \geq 93\%$). Die vorläufig nur mit (+)-**2c** praktizierten Schutzgruppenmani-

pulationen zu **2f**, die reduktive N-N-Spaltung (**3a**) sowie die abschließende Swern-Oxidation **3b** \rightarrow (+)-**4** (die absolute Konfiguration 2*S*,7*R* ist vorläufig^[2]) verliefen in durchweg sehr hohen Ausbeuten; unter den spezifizierten Bedingungen wird die optische Reinheit nicht beeinträchtigt.^[1c, 4] In kristalliner Form ist (+)-**4** lagerfähig, in Lösung ($CHCl_3$) erfolgt langsam Epimerisierung an C-2.

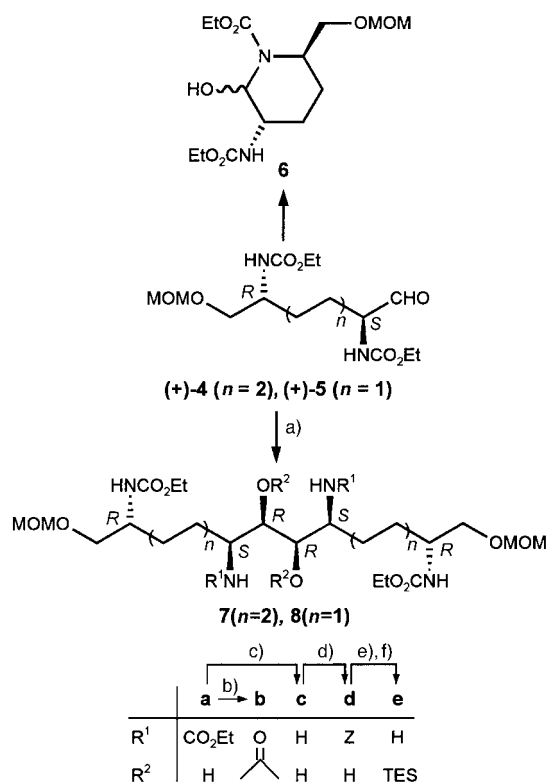


Schema 1. a) DEAD, $h\nu$, 5 d, 87%; b) O_3 , EtOH, $-48^\circ C$, dann $NaBH_4$, $-48^\circ C$, 10 min, Raumtemp., Quenchen mit Eisessig bei $-48^\circ C$, 92%; c) Lipozym IM, Vinylacetat, Raumtemp., 4 d, 78%, $ee > 95\%$; d) Ac_2O , Pyridin, DMAP, Raumtemp., 12 h, 98%; e) Lipozym IM, pH-6.8-Phosphatpuffer (0.2 N), *n*-Hexan, Raumtemp., 8 d, 69%, $ee = 93\%$; f) TBSCl, Imidazol, DMF, Raumtemp., 96%; g) $NH_3/MeOH$, $0^\circ C$, 4 d, 98%; h) MOMCl, iPr_3NEt , $0^\circ C$, 1 d, 91%; i) Li/NH_3 , $-78^\circ C$, 1 h, 93%; j) TBAF, THF, Raumtemp., 2 h, 98%; k) Oxalylchlorid, DMSO, $-78^\circ C$, NEt_3 , 1 h, Quenchen mit Citratpuffer (pH 3.3) bei $-15^\circ C$, 96%. – DEAD = Diethylazodicarboxylat; DMAP = 4-Dimethylaminopyridin; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl; MOM = Methoxymethyl; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; DMSO = Dimethylsulfoxid.

Mit dem Aldehyd (+)-**4** und dem C_6 -Homologen (+)-**5**^[2] wurden mit mehreren Einelektronen-Reduktionsmitteln (unter anderem SmI_2 ^[5] und $C_{16}Mg$ ^[6]) die Möglichkeiten einer stereoselektiven Pinakolkupplung überprüft.^[7] Das Caulton-Reagens ($[V_2Cl_3(thf)_6]_2[Zn_2Cl_6]$)^[8] lieferte die bislang besten, für (+)-**4** und (+)-**5** allerdings signifikant differierenden Ergebnisse (Schema 2): Mit (+)-**4** wird bereits nach Einsatz von 0.27 Äquiv. Reagens (ca. 1 Äquiv. V^{2+}) der vollständige Umsatz erreicht. Nach geeigneter Aufarbeitung (Zugabe des Reaktionsgemisches zu 0.5 M Citratpuffer, pH 4.7) besteht das zu $>90\%$ isolierte Gemisch an Dimeren hauptsächlich aus **7a**, welches durch Kristallisation (Ethanol) rein in $>80\%$ Ausbeute im oberen Bereich der üblichen Resultate^[1c, 4, 9] isoliert wird. Bei einem der beiden Nebenprodukte (je ca. 5%, laut Massenspektrum „Dimere“) handelt es sich um ein einfach O-MOM-gespaltenes Derivat von **7a**, bezüglich des zweiten ist eine zuverlässige Zuordnung ((*S,S,S,S*)-Dimer?) noch nicht möglich. Für (+)-**5** wird zum Totalumsatz ein

[*] Prof. Dr. H. Prinzbach, Dipl.-Chem. J. Armbruster, Dr. S. Grabowski, Dipl.-Chem. T. Ruch
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Albertstraße 21, D-79104 Freiburg
Fax: (+49) 761-203-5987
E-mail: prinzbach@oca.chemie.uni-freiburg.de

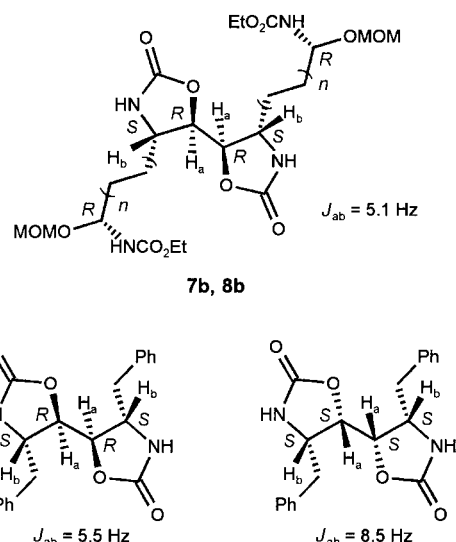
[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG gefördert. J.A. und S.G. danken der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg für ein Stipendium. Dank gilt Dr. D. Hunkler für NMR-, Dr. J. Wörth für MS- und G. Fehrenbach für HPLC-Analysen sowie Dr. H. Jendralla (Hoechst AG) für wertvolle Anregungen und Dr. L. Knothe für seine Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.



Schema 2. a) mit (+)-**4**: 0.27 Äquiv. [V₂Cl₃(thf)₆]₂[Zn₂Cl₆], CH₂Cl₂, entgast, wasserfrei, N₂-Atmosphäre, Raumtemp., 2 h, danach 0.5 M Citratpuffer (pH 4.7), > 90 % Dimerengemisch (> 80 % **7a**); mit (+)-**5**: a) 1.0 Äquiv. [V₂Cl₃(thf)₆]₂[Zn₂Cl₆], CH₂Cl₂, Raumtemp., 4 h, danach 0.5 M Citratpuffer (pH 3.3), 60 % Dimerengemisch (80 % **8a**), 26 % **6**; b) 0.18 M NaOH in Dioxan/Wasser (1/1), Raumtemp. 2 h, 99 %; c) 0.18 M NaOH in Dioxan/Wasser (1/1), 80 °C, 12 h; d) ZCl, *t*BuOH, NaHCO₃, H₂O, Raumtemp., 15 min, 78 % (bezogen auf **7a**); e) TESCl, Imidazol, DMF, Raumtemp., 3 h; f) H₂, Pd/C (5 %), Toluol, 4 h, 92 % (bezogen auf **7d**). – Z = Benzyl-oxy-carbonyl; TES = Triethylsilyl.

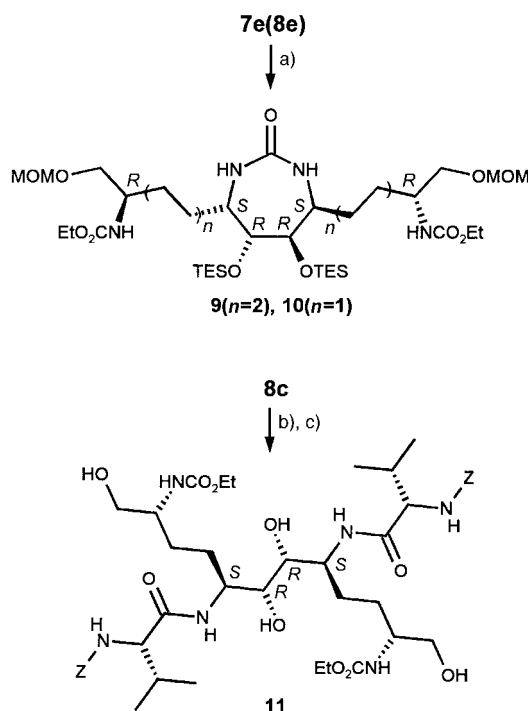
erheblicher Überschuß an Reagens benötigt (1.0 Äquiv., entsprechend 4 Äquiv. V²⁺). Das Ergebnis ist insofern komplexer, als neben der Dimerisierung zu **8a** (ca. 45 % neben ca. 10 % Diastereomeren) immer auch die unvermeidbare, erhebliche O-MOM-Spaltung (12 %) sowie die Cyclisierung zum Azazucker **6** (bis zu 26 %) ablaufen (kein Hinweis für das Auftreten des (S,S,S,S)-Dimers). Die notwendige Menge an Reagens verdeutlicht die für die Konkurrenzreaktionen vermutlich verantwortlichen, substituentenbedingten Komplexierungsverhältnisse.^[4, 8] Die für **7a** und **8a** formulierte (S,R,R,S)-Konfiguration basiert primär auf dem Vergleich der daraus unter Basenkatalyse hergestellten Bisoxazolidinone **7b** und **8b** mit den zum Vergleich abgebildeten, in ihrer (S,R,R,S)/(S,S,S,S)-Absolutkonfiguration gesicherten Bisoxazolidinonen^[10] (Schema 3) sowie auf der Bewertung der diastereomeren Übergangszustände der Dimerisierungen (Pederson^[8]).

Die aus **7a** und **8a**, exemplarisch für mögliche Bibliotheken variiertter Derivate, hergestellten cyclischen Harnstoffe **9** und **10** sowie das Pseudotetrapeptid **11** sind potentielle Peptidmimetica (vgl. z.B. die strukturell eng verwandten Protease-Inhibitor-Modelle DMP323^[1a] und A77003^[1b]). Für die Effizienz der Synthesen war maßgeblich, daß die zentralen Urethanfunktionen in **7a** und **8a** unter anchimerer Hilfe-



Schema 3. Zur Zuordnung der absoluten Konfiguration von **7b** und **8b**.

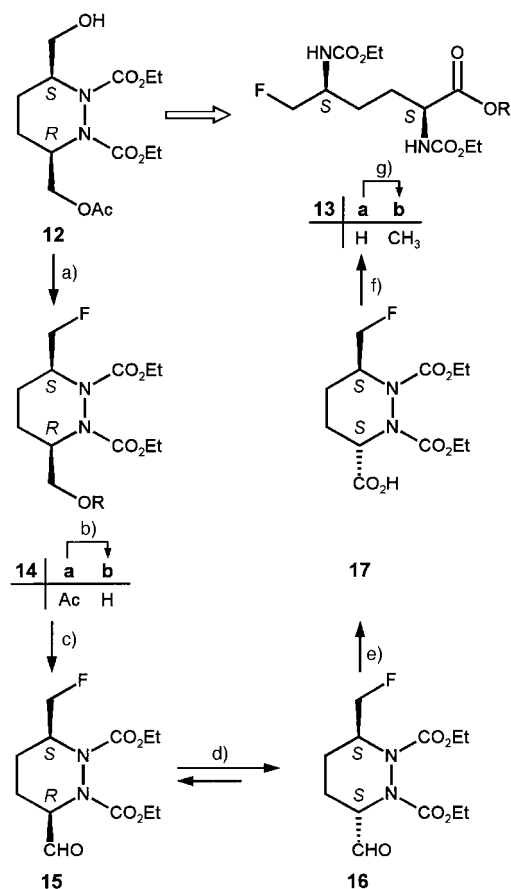
stellung durch die OH-Gruppen selektiv unter Bildung von **7c** und **8c** verseift werden konnten. Die Folgeschritte (c–e) zu **9** und **10** waren nach bekannter Vorschrift^[1c] problemlos; für die Kondensation des hochpolaren, selbst in DMF nur wenig löslichen Diamins **8c** mit Z-L-Valin hat sich ein durch einen niedrigen Racemisierungsgrad ausgezeichnetes Verfahren (Aktivierung mit dem Uroniumsalz TOTU [(Me₂N)₂-C–O–N=C(CN)CO₂Et]⁺BF₄[–])^[11] bewährt (Schema 4).



Schema 4. a) CDI, Toluol, Raumtemp., 8 h, 53–58 %; b) Z-Valin, *i*Pr₂NEt, TOTU, DMF, Raumtemp., 1 h, 67 % (bezogen auf **8c**); c) MeOH, HCl, 60 °C, 2 h, quant. – CDI = 1,1'-Carbonyldiimidazol.

Die mit den 1,2-diazacyclischen Zwischenstufen des Typs **C** (n = 1)^[2] verknüpfte stereochemische Variabilität des Synthesekonzepts **A** → **B** → **C** → **D** sei mit der in Schema 5 skizzier-

ten, vorteilhaften Route von **12** zum (2*S*,5*S*)-5-Fluormethylornithin **13a** (einem Inhibitor der Ornithin-Aminotransferase^[12]) verdeutlicht (Schema 5). Unter dem stereochemischen

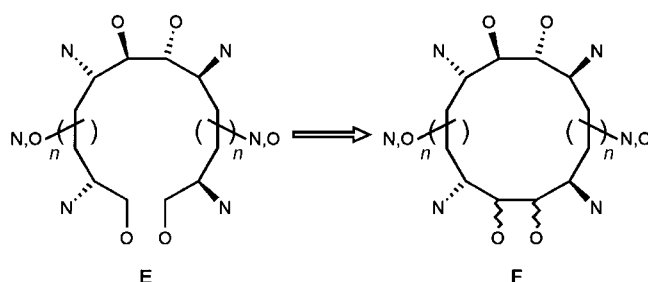


Schema 5. a) DAST, CH_2Cl_2 , Raumtemp., 30 min, 74% **14a**; b) MeOH/NH_3 (wässrig) (4/1), 0°C , 24 h, 80% **14b**; c) Oxalylchlorid, DMSO , NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 45 min, quant.; d) $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Dioxan, 70°C , 12 h; e) NaClO_2 , 2-Methyl-2-buten, $t\text{BuOH}$, wässrig. Phosphatpuffer, Raumtemp., 16 h, 89%; f) Li , NH_3 (wässrig), THF , -78°C , 15 min, **13a**; g) CH_2N_2 , Dioxan, Raumtemp., 15 min, ca. 50% **13b** (bezogen auf **17**). – DAST = Diethylaminoschwefeltrifluorid.

Aspekt entscheidend ist der Befund, daß im basekatalysierten *cis-trans*-Gleichgewicht zwischen den 3,6-disubstituierten Hexahydropyridazindiestern *cis*-**15** ($3a_6e \rightleftharpoons 3e_6a$) und *trans*-**16** ($3e_6e \rightleftharpoons 3a_6a$) der letztere wegen der thermodynamischen Begünstigung axialer Substitution weit bevorzugt ist (NMR;^[13] damit im Einklang erfolgt in *cis*-**14b**, nicht aber in dem aus **16** gebildeten *trans*-Epimer rasch Lactonisierung). Während die Oxidation **16** \rightarrow **17** mit NaClO_2 unproblematisch ist, besteht hinsichtlich der Folgeschritte **17** \rightarrow **13b** (vorläufig ca. 50%) noch Optimierungsbedarf. Offensichtlich ist dieses Vorgehen prinzipiell auch auf die entsprechenden (2*R*,5*R*)- und (2*R*,5*S*)-Verbindungen übertragbar.

Die in **A** angedeutete weitergehende Funktionalisierung der $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n$ -Elemente sowie die Cyclisierung der über diese Synthesestrategie zugänglichen Dimere (z. B. **E**) zu den poly(per)funktionalisierten Makrocyclen (z. B. **F**) sind aktuelle Projekte.

Eingegangen am 14. April 1998 [Z11728]



Stichwörter: Aminoaldehyde • Dimerisierungen • Enzymkatalyse • Enzyminhibitoren • Peptidmimetica

- [1] Beispielsweise die HIV-Protease-Inhibitoren a) DMP323 (DuPont Merck): P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, Y. Ru, L. T. Bacheler, J. L. Meek, M. J. Otto, M. Rayner, Y. N. Wong, C.-H. Chang, P. C. Weber, D. A. Jackson, T. R. Sharpe, S. Erickson-Viitanen, *Science* **1994**, 263, 380; L. T. Rossano, Y. S. Lo, L. Anzalone, Y.-C. Lee, D. J. Meloni, J. R. Moore, T. M. Gale, J. F. Arnett, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4967; P. J. Jadhav, H.-W. Man, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1153; b) A 77003 (Abbott): W. R. Baker, S. L. Condon, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3277; M. V. Hosur, T. N. Bhat, D. J. Kempf, E. T. Baldwin, B. Liu, S. Gulnik, N. E. Wideburg, D. W. Norbeck, K. Appelt, J. W. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 847; G. T. Wang, S. Li, N. Wideburg, G. A. Krafft, D. J. Kempf, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2995; c) HBY 793 (Hoechst): B. Kammermeier, G. Beck, D. Jacobi, H. Jendralla, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 685; B. Kammermeier, G. Beck, W. Holla, D. Jacobi, B. Napierski, H. Jendralla, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 307; vgl. E. P. Schreiner, A. Pruckner, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5380–5384.
- [2] S. Grabowski, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7955; S. Grabowski, Dissertation, Universität Freiburg, **1997**.
- [3] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert (IR, ^1H -, ^{13}C -NMR, MS, Elementaranalyse); z. B. (+)-**4** ((2*S*,7*R*)-2,7-Bis[(ethyloxycarbonyl)amino]-8-methoxymethyloxyoctan-1-ol): farblose Kristalle, Schmp. 98°C ($\text{Et}_2\text{O}/n$ -Pentan); $[\alpha]_D^{25} = +4.9$ ($c = 0.4$ in CH_3CN), $[\alpha]_D^{365} = +42.3$ ($c = 0.4$ in CH_3CN); IR (KBr): $\tilde{\nu} = \text{i.a. } 1547$ ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3CN): $\delta = 9.47$ (s, 1-H), 5.89 (br. d, NH), 5.41 (br. d, NH), 4.56 (s, OCH_2O), 4.08 (q, OCH_2CH_3), 4.05 (q, OCH_2CH_3), 3.97 (m, 2-H), 3.63 (m, 7-H), 3.46 (d, 8- CH_2 , $J = 5.4$ Hz), 3.30 (s, OCH_3), 1.67–1.26 (m, 4 CH_2), 1.25 (t, OCH_2CH_3), 1.18 (t, OCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CD_3CN): $\delta = 202.1$ (C-1), 157.4 (C=O), 156.7 (C=O), 97.3 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$), 70.6 (C-8), 61.7, 61.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 55.5 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$), 55.9, 46.8 (C-2,-7), 32.3, 29.0 (C-3,-6), 26.3, 26.0 (C-4,-5), 15.06, 14.95 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); MS (CI, NH_3): m/z (%): i.a. 380 (29) [$M^+ + \text{NH}_4$], 363 (100) [$M^+ + 1$]. – **10** ((4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-4,7-Bis[(3'*R*)-3'-(ethyloxycarbonyl)amino-4'-(methoxymethoxy)butyl]-5,6-bis(triethylsilyloxy)-1,3-diazepin-2-on): ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.26$ (br. d, NH), 4.56 (s, OCH_2O), 4.47 (br. s, NH), 4.06 (m, OCH_2CH_3), 3.71 (4-H, 7-H), 3.54 (dd, 4'- CH_2 A), 3.46 (m, 4'- CH_2 B, 3'-H), 3.40 („s“, 5-H, 6-H), 3.31 (s, OCH_3), 1.74, 1.53 (m, 1'- CH_2 , 2'- CH_2), 1.14 (t, OCH_2CH_3), 0.92 (t, SiCH_2CH_3), 0.56 (m, SiCH_2CH_3); ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.8$ (C-2), 156.4 (Urethan-C=O), 96.8 (OCH_2O), 73.9 (C-5, C-6), 69.8 (C-4', C-4''), 60.7 (OCH_2CH_3), 55.4 (OCH_3), 51.6 (C-4, C-7)*, 50.8 (C-3', C-3'')*, 30.3 (C-1', C-1'')*, 29.2 (C-2', C-2'')*, 14.7 (OCH_2CH_3), 6.9 (SiCH_2CH_3), 5.3 (SiCH_2CH_3); MS (ESI: Spray 4–5 kV, Kapillare 200–250 $^\circ\text{C}$, Sheathgas 20 psi): m/z (%): i.a. 819.5 (3) [$M^+ + \text{K}$], 803.5 (17) [$M^+ + \text{Na}$], 781.6 (100) [$M^+ + 1$], 749 (5) [$M^+ - \text{OCH}_3$].
- [4] M. T. Reetz, N. Griebenow, *Liebigs Ann.* **1996**, 335.
- [5] G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307; I. L. Chiara, N. Valle, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1895; T. Sawada, R. Shirai, S. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 885; I. L. Chiara, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2969; J. P. Guidot, T. LeGall, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6671.
- [6] *Active Metals* (Hrsg.: A. Fürstner), VCH, Weinheim, **1996**.

- [7] T. Wirth, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 65; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 61; J. E. McMurry, *Chem. Rev.* **1989**, 1513; A. Fürstner, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 164.
- [8] A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 28–32; R. J. Bouma, J. H. Teuben, W. R. Beukema, R. L. Bansemer, J. C. Huffman, K. G. Caulton, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 2715.
- [9] M. E. Pierce, G. D. Harris, Q. Islam, L. A. Radesca, L. Storace, R. E. Waltermire, E. Wat, P. K. Jadhav, G. C. Emmett, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 444; D. J. Kempf, T. J. Sowin, E. M. Doherty, S. M. Hannick, L. M. Codacovi, R. F. Henry, B. E. Green, S. G. Spanton, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5692.
- [10] A. K. Ghosh, S. P. McKee, W. J. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5729; D. J. Kempf, D. W. Norbeck, L. M. Codacovi, X. C. Wang, W. E. Kohlbrenner, N. E. Wideburg, D. A. Paul, M. F. Knigge, S. Vasavanonda, A. Craig-Kennard, A. Saldivar, W. Rosenbrook, Jr., J. J. Clement, J. J. Plattner, J. Erickson, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2687.
- [11] W. König, G. Breipohl, P. Pokorny, M. Birkner in *Proceedings of the Peptides, 21st European Peptide Symposium 1990* (Hrsg.: E. Giralt, D. Andreu), ESCOM, Leiden, **1991**, S. 143–145.
- [12] J. B. Ducep, B. Heintzelmann, K. Jund, B. Lesur, M. Schleimer, P. R. Zimmermann, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 327, zit. Lit.
- [13] Y. Shvo in *The Chemistry of Functional Groups: Hydrazo-, Azo-, Azoxy-Compounds, Part 2* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, **1975**, S. 1074; siehe auch A. K. Forrest, R. R. Schmidt, G. Huttner, I. Jibril, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1981.

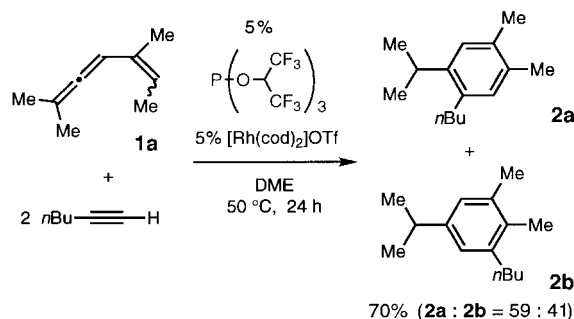
Rhodium-vermittelte, intermolekulare [4+2]-Cycloadditionen von nichtaktivierten Substraten**

Masahiro Murakami,* Minoru Ubukata,
Kenichiro Itami und Yoshihiko Ito*

Cycloadditionen haben immer eine besondere Rolle beim Aufbau komplexer cyclischer Verbindungen gespielt.^[1] Zweitelfos ist die Diels-Alder-[4+2]-Cycloaddition die wichtigste Synthesemethode für die Herstellung sechsgliedriger Ringe.^[2] Voraussetzung für [4+2]-Cycloadditionen ist, daß die beiden Reaktionspartner komplementäre elektronische Eigenschaften haben. In der Regel reagiert ein elektronenreiches 1,3-Dien mit einem elektronenarmen Dienophil; Cycloadditionen von 1,3-Dienen an Dienophile, bei denen die Mehrfachbindungen nicht durch elektronenschiebende bzw. -ziehende Gruppen aktiviert sind, gelingen nur unter Extrembedingungen. Durch Übergangsmetall-Katalysatoren lassen sich diese Einschränkungen häufig umgehen. Die Komplexbildung von nichtaktivierten Substraten an solche Katalysatoren fördert

sowohl inter-^[3] als auch intramolekulare^[4] [4+2]-Cycloadditionen. Auf der Grundlage von Untersuchungen der Wechselwirkungen nichtaktivierter Vinylallene mit Übergangsmetallzentren haben wir neue [4+1]- und [4+2]-Cycloadditionen entwickelt.^[5–7] Hier berichten wir über eine Rhodium-katalysierte intermolekulare [4+2]-Cycloaddition von gewöhnlichen Alkinen an Vinylallene, die unter milden Bedingungen ohne Aktivierung durch elektronenziehende oder -schiebende Substituenten verläuft. Mit dieser Methode können regioselektiv 1,3,5-trisubstituierte Benzolderivate synthetisiert werden.

Zuerst untersuchten wir die Reaktion des Vinylallens **1a** mit dem nichtaktivierten Dienophil 1-Hexin in Gegenwart von [Rh(dppe)(cod)]PF₆, einem effektiven Katalysator für die [4+1]-Cycloaddition von Kohlenmonoxid an Vinylallen (dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, cod = (Z,Z)-1,5-Cyclooctadien).^[5a] Die [4+2]-Cycloaddition schlug jedoch sogar unter drastischen Bedingungen fehl,^[8] weshalb wir den elektronischen Einfluß auf den Katalysator untersuchten.^[9] Beim Testen zahlreicher Kombinationen von Katalysatorvorstufen und Phosphorliganden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen stellten wir fest, daß ein aus [Rh(cod)₂]OTf und P[OCH(CF₃)₂]₃, einem der stärksten elektronenziehenden Liganden, in situ hergestellter Komplex die [4+2]-Cycloaddition effizient katalysiert (Tf = Trifluormethansulfonat).^[10] 1,2-Dimethoxyethan (DME) war das Lösungsmittel der Wahl. Es wurde eine Mischung aus **1a**, 1-Hexin (2 Äquiv.), [Rh(cod)₂]OTf (5 Mol-%) und P[OCH(CF₃)₂]₃ (5 Mol-%) in DME 24 h auf 50 °C erhitzt (Schema 1). Nach Cycloaddition und anschließender



Schema 1. [4+2]-Cycloaddition von 1-Hexin an **1a**.

Isomerisierung (d.h. Aromatisierung) konnte das entsprechende tetrasubstituierte Benzolderivat in 70 % Ausbeute als Gemisch aus den Regioisomeren (**2a** und **2b**) isoliert werden.

Zahlreiche Substrate wurden unter den Standardbedingungen eingesetzt, wobei die entsprechenden Arene erhalten wurden (Tabelle 1).^[11] Bemerkenswerterweise wurden mit Substraten ohne dirigierende Heteroatome präparativ interessante Ergebnisse erhalten. So stellte sich Ethin als reaktives Dienophil heraus. Zudem wurden bei Verwendung terminaler Alkine und einem Vinylallen ohne Substituenten am vinyli-schen Ende regioselektiv 1,3,5-trisubstituierte Benzolderivate (**2d**, **2f–j**) erhalten.^[12] Die Reaktionsbedingungen sind mit Hydroxygruppen und Chloratomen vereinbar (**2h**, **2i**). Im Falle von 1,7-Octadiin wurde ein Bis(benzol)-Derivat (**2j**) in

[*] Prof. M. Murakami, Prof. Y. Ito, M. Ubukata, K. Itami
Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry
Kyoto University
Yoshida, Kyoto 606–8501 (Japan)
Fax: (+81) 75-753-5668
E-mail: murakami@sbchem.kyoto-u.ac.jp

[**] Wir danken Monbusho für Unterstützung. K. I. dankt der japanischen Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaft für ein Doktorandenstipendium.