

- [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. Bansemmer, 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. Vasavannonda, 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.

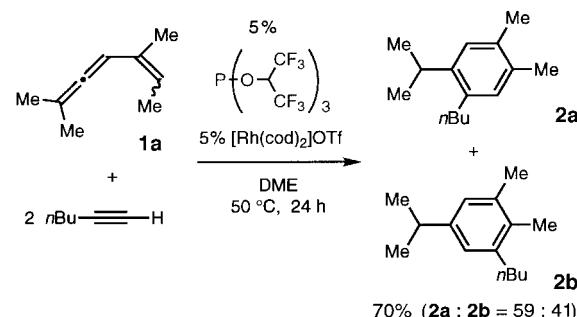
sowohl inter-^[3] als auch intramolekulare^[4] [4+2]-Cycloadditionen. Auf der Grundlage von Untersuchungen der Wechselwirkungen nichtaktivierter Vinylallene mit Übergangsmetallzentren haben wir neue [4+1]- und [4+2]-Cycloadditionen entwickelt.^[5–7] Hier berichten wir über eine Rhodium-katalysierte intermolekulare [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 $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{cod})]\text{PF}_6$, 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 $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ und $\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3$, 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.), $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{OTf}$ (5 Mol-%) und $\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3$ (5 Mol-%) in DME 24 h auf 50 °C erhitzt (Schema 1). Nach Cycloaddition und anschließender

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] Zweifellos 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 Komplexierung von nichtaktivierten Substraten an solche Katalysatoren fördert



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

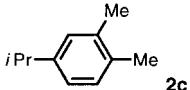
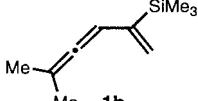
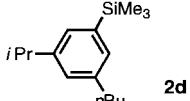
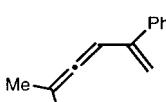
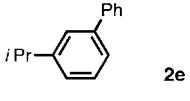
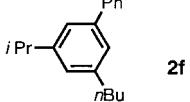
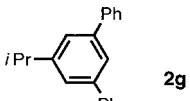
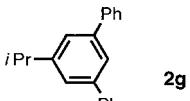
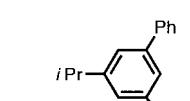
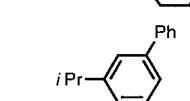
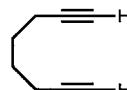
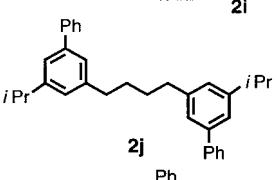
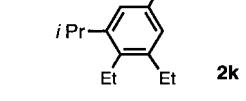
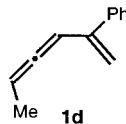
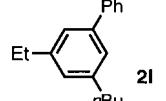
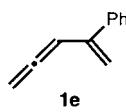
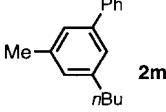
Isomerisierung (d. h. Aromatisierung) konnte das entsprechende tetrasubstituierte Benzolderivat in 70 % Ausbeute als Gemisch aus den Regioisomeren (**2a** und **2b**) isoliert werden.

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 vinylicen 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-Octadien 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.

Tabelle 1. [4+2]-Cycloaddition von Vinylallenen mit Alkinen.

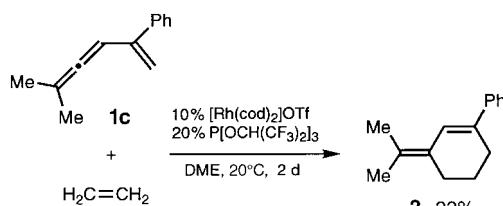
| Vinylallen | Alkin | Menge an Alkin | T [°C] | t [h] | Produkt | Ausb. [%] ^[a] |
|---|---|-------------------|--------|-------|--|--------------------------|
| 1a | $\text{H}\equiv\text{H}$ | 10^6 Pa | 20 | 16 |  | 93 |
|  | $n\text{Bu}\equiv\text{H}$ | 2 Äquiv. | 20 | 3 |  | 87 |
|  | $\text{H}\equiv\text{H}$ | 10^6 Pa | 20 | 16 |  | 81 |
| 1c | $n\text{Bu}\equiv\text{H}$ | 1.5 Äquiv. | 20 | 2 |  | 84 |
| 1c | $\text{Ph}\equiv\text{H}$ | 2 Äquiv. | 70 | 40 |  | 48 |
| 1c | $\text{Ph}\equiv\text{H}$ | 2 Äquiv. | 70 | 72 |  | 55 ^[b] |
| 1c | $\text{H}\equiv\text{CH}_2\text{OH}$ | 2 Äquiv. | 20 | 4 |  | 94 |
| 1c | $\text{H}\equiv\text{CH}_2\text{Cl}$ | 2 Äquiv. | 20 | 4 |  | 93 |
| 1c |  | 0.3 Äquiv. | 70 | 23 |  | 82 ^[b, c] |
| 1c | $\text{Et}\equiv\text{Et}$ | 1.3 Äquiv. | 60 | 13 |  | 65 ^[d] |
|  | $n\text{Bu}\equiv\text{H}$ | 5 Äquiv. | 20 | 48 |  | 24 |
|  | $n\text{Bu}\equiv\text{H}$ | 5 Äquiv. | 20 | 96 |  | 15 |

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt, bezogen auf **1**. [b] 2 Äquiv. $\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3$, bezogen auf Rh. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt, bezogen auf 1,7-Octadiin. [d] 5 Äquiv. $\text{P}[\text{OCH}(\text{CF}_3)_2]_3$, bezogen auf Rh.

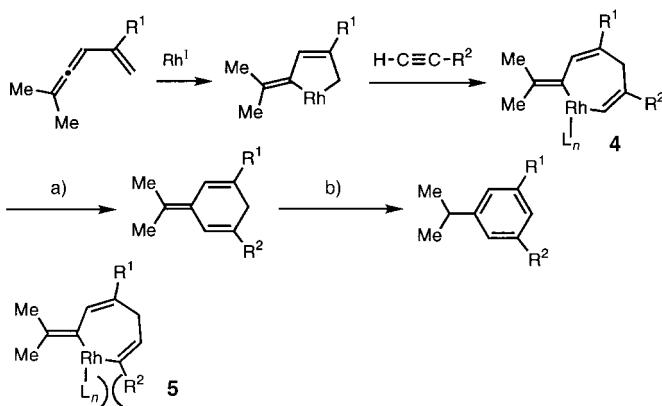
82 % Ausbeute erhalten, ohne daß dabei das [2+2+2]-Cycloaddukt gebildet wurde.^[13] Auch ein internes Alkin konnte eingesetzt werden. Vinylallene mit einem monosubstituierten allenischen Ende (**1d**) und terminal unsubstituierte Vinylallene (**1e**) führten zu geringeren Ausbeuten der entsprechenden Cycloaddukte (**2l**, **2m**). Diese Ergebnisse können durch die gegenüber der η^4 -Koordination bevorzugte η^2 -Koordination erklärt werden. Bei **1d** und **1e** dürfte aus

sterischen Gründen die η^2 -Koordination an der allenischen π -Bindung distal zur vinylischen Gruppe gegenüber der η^4 -Koordination bevorzugt sein.^[5a, 14]

Unter den beschriebenen Bedingungen reagiert sogar Ethen, das eines der trägesten Dienophile ist, in einer Cycloaddition bei 20 °C (bei einem Partialdruck von $2 \times 10^6 \text{ Pa}$) mit **1c** zum Cyclohexen **3**, wenngleich die Ausbeute niedrig ist (33%; Schema 2).

Schema 2. [4+2]-Cycloaddition von Ethen an **1c**.

Ein plausibler Mechanismus für die Bildung von **2** ist in Schema 3 gezeigt: Zunächst bildet sich ein fünfgliedriger Rhodacyclus aus dem Vinylallen-Substrat.^[5a, b] Nach Koordination des Alkins an das Rhodiumzentrum wird eine C-C-



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte [4+2]-Cycloaddition. a) Reduktive Eliminierung, b) Aromatisierung.

Bindung gebildet, wobei ein siebengliedriger Rhodacyclus entsteht. Die Regioselektivität der Reaktion kann als Folge der selektiven Bildung von **4** durch Insertion eines Alkins in die Rh-C_{sp³}-Bindung angesehen werden. Die konkurrierende Bildung eines siebengliedrigen Rhodacyclus mit der alternativen Orientierung des Alkins (**5**) wäre wegen der Abstoßung des Alkinsubstituenten R² und der Komplexliganden benachteiligt. Diese Interpretation erklärt auch die nichtregioselektive Cyclisierung von **1a**; die Bevorzugung einer zu **4** analogen Zwischenstufe würde durch eine zusätzliche sterische Wechselwirkung zwischen dem Alkinsubstituenten R² und der Methylgruppe am vinylischen Ende von **1a** entkräftet.^[15] Eine reduktive Eliminierung und eine anschließende Aromatisierung schließen die Bildung des substituierten Arens ab.

Wir konnten also durch die Verwendung eines elektronisch abgestimmten Rhodium-Katalysators intermolekulare [4+2]-Cycloadditionen von Alkinen an Vinylallene ohne eine Aktivierung durch Heteroatome durchführen. Zwar ist der Grund für den begünstigenden Effekt durch die Verwendung von elektronenakzeptierenden Liganden noch nicht geklärt, doch zeigt diese Arbeit, daß die Optimierung eines Liganden-sets durch elektronische Feinabstimmung ein großes Potential für den Einbau von unreaktiven, leicht zugänglichen Substanzen, z.B. Ethen und Ethin, in Kohlenstoffgerüste bietet.

Experimentelles

2a und **2b**: [Rh(cod)₂]OTf (9.6 mg, 20.5 µmol), P[OCH(CF₃)₂]₃ (10.9 mg, 20.5 µmol), **1a** (50.0 mg, 409 µmol) und 1-Hexin (67.2 mg, 818 µmol)

wurden in DME (2 mL) 24 h bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Gelpermeations-Chromatographie erhielt man ein Gemisch aus **2a** und **2b** (58.2 mg, 70%). **2a**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.35 – 1.45 (m, 2H), 1.48 – 1.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.11 (sept., J = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.01 (s, 1H); ¹³C[¹H]-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 19.2, 19.5, 22.9, 24.2, 28.2, 32.2, 34.3, 126.5, 130.8, 133.4, 134.0, 137.0, 143.8. **2b**: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.35 – 1.45 (m, 2H), 1.48 – 1.58 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.81 (sept., J = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (s, 1H); ¹³C[¹H]-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0, 14.7, 20.8, 22.9, 24.1, 33.0, 33.6, 34.0, 125.0, 125.5, 131.7, 136.6, 140.9, 145.7. C,H-Analyse: ber. für C₁₅H₂₄ (204.36): C 88.16, H 11.84; gef.: C 87.91, H 11.72.

Eingegangen am 12. März 1998 [Z11581]

Stichwörter: Alkine • Cycloadditionen • P-Liganden • Rhodium • Vinylallene

- [1] W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**, S. 1 – 208.
- [2] W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 315 – 399.
- [3] a) A. Carbonaro, A. Greco, G. Dall'Asta, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3948; b) H. Siegel, H. Hopf, A. Germer, P. Binger, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 3112; c) H. tom Dieck, R. Diercks, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 778; d) I. Matsuda, M. Shibata, S. Sato, Y. Izumi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3361; e) S. Saito, M. M. Salter, V. Gevorgyan, N. Tsuobya, K. Tando, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3970; f) V. Gevorgyan, A. Takeda, Y. Yamamoto, *ibid.* **1997**, 119, 11313.
- [4] a) P. A. Wender, T. E. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6432; b) R. S. Jolly, G. Luedtke, D. Sheehan, T. Livinghouse, *ibid.* **1990**, 112, 4965; c) T. Mandai, S. Suzuki, A. Ikawa, T. Murakami, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7687; d) L. McKinstry, T. Livinghouse, *Tetrahedron* **1994**, 50, 6145; e) P. A. Wender, T. E. Jenkins, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1843; f) P. A. Wender, T. E. Jenkins, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2962; g) D. J. R. O'Mahony, D. B. Belanger, T. Livinghouse, *Synlett* **1998**, 443.
- [5] a) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2943; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2691; b) *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11672; c) *ibid.* **1997**, 119, 2950; d) *ibid.* **1997**, 119, 7163.
- [6] Weitere Beispiele für Cycloadditionen mit Vinylallenen: a) M. S. Sigman, B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11783; b) T. Mandai, J. Tsuji, Y. Tsujiguchi, *ibid.* **1993**, 115, 5865; c) C. Darcel, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Synlett* **1996**, 218; d) Lit. [3b, 4c].
- [7] Weitere Beispiele für Vinylallen-Komplexe: C. E. Kerr, B. E. Eaton, J. A. Kaduk, *Organometallics* **1995**, 14, 269, zit. Lit.
- [8] Auch [Pd(PPh₃)₄], das die intermolekulare [4+2]-Cycloaddition von Vinylallenen mit 1,3-Dienen fördert,^[5d] war bei der Reaktion von **1a** mit 1-Hexin unwirksam.
- [9] a) P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, *Tetrahedron* **1981**, 37, 1973; b) P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 258, 343.
- [10] Für die Beschleunigung von Cycloadditionen durch den Einsatz von elektronenakzeptierenden Phosphit-Liganden siehe Lit. [4b, d – g]. Bei der vorliegenden Cycloaddition kann das elektronenakzeptierende P[OCH(CF₃)₂]₃ die reduktive Eliminierung von **4** in Schema 3 begünstigen.
- [11] Die Verwendung von zwei oder mehr Äquivalenten P[OCH(CF₃)₂]₃, bezogen auf Rhodium, lieferte **2** in einigen Fällen in besseren Ausbeuten, vor allem, wenn Erhitzen notwendig war.
- [12] Die Konfigurationen wurden durch ¹H-NMR-NOE-Untersuchungen aufgeklärt.
- [13] R. Grigg, R. Scott, P. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691.
- [14] M. Murakami, K. Itami, M. Ubukata, I. Tsuji, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4.
- [15] Die nichtregioselektive Reaktion mit **1a** kann durch die Annahme der Insertion eines Alkins in die Rh-C_{sp³}-Bindung kaum erklärt werden.