

acetats (*S*)-**1b** mit Lithiumdi-*tert*-butylcyanocuprat zunächst erhaltenen mäßigen Stereoselektivitäten wiederum durch Zugabe von *n*Bu₃P auf hohe Werte von 94 (*E*-Isomer) und 96 % *ee* (*Z*-Isomer) gesteigert werden (Tabelle 2, Nr. 4–6). Entsprechendes gilt auch für die 1,5-Substitution des aromatischen Substrats (*S*)-**1c** (92/95 % *ee*; Nr. 7, 8). Die Methode ist zudem nicht auf das *tert*-Butylcuprat beschränkt, wie die Reaktion von (*R*)-**1d** mit *n*Bu₂CuLi·LiCN in Gegenwart von Tri-*n*-butylphosphan zeigt (99/99 % *ee*; Nr. 9, 10). Die Umsetzungen des cyclischen Eninacetats (*S*)-**1e** mit den Methylcupraten Me₂CuLi·LiX (X = CN, I) ergaben darüber hinaus, dass die Enantioselektivität der 1,5-Substitution kaum vom eingesetzten Kupfersalz abhängt (76 bzw. 74 % *ee*; Nr. 11, 12); erneut resultierte bei Zugabe des Liganden *n*Bu₃P eine drastische Verbesserung der Stereoselektivität auf 95 % *ee* (Nr. 13). Dagegen führte der Phosphanzusatz bei der Reaktion von (*S*)-**1e** mit *t*Bu₂CuLi·LiCN zu einer Abnahme der Selektivität von 72 auf 46 % *ee* (Nr. 14, 15). Dieser erstaunliche, bisher nicht erklärbare Effekt ist aber ohne praktische Relevanz, da in diesem Fall durch Zugabe von Triethylphosphit ein Wert von 91 % *ee* erreicht werden konnte.

Wie wir bereits gezeigt haben, kann die 1,5-Substitution von Eninacetaten auch mit katalytischen Mengen an Kupfersalz effizient durchgeführt werden.^[6] Diese Reaktionsführung ließ sich ebenfalls problemlos auf chirale, nichtracemische Substrate anwenden. So ergab langsame Zutropfen von 1 Äquiv. (*R*)-**1b** (94 % *ee*) und 1 Äquiv. *t*BuLi zu 10 Mol-% *t*Bu₂CuLi·LiCN·2*n*Bu₃P bei –50 °C das Vinylallen **2b** als 33:67-*E/Z*-Gemisch mit jeweils 90 % *ee* (80 % chemische Ausbeute). Auch diese katalytische Reaktion verläuft demnach unter effizienter „remote stereocontrol“. Zurzeit untersuchen wir die absolute Konfiguration der erhaltenen Vinylallene sowie deren Verwendung in der organischen Synthese.

Experimentelles

Zu einer Suspension von 537 mg (6.0 mmol) CuCN in 30 mL Diethylether gab man bei 0 °C 2.0 g (12.0 mmol) (EtO)₃P und ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Nach vollständiger Auflösung des Kupfersalzes wurde die Lösung auf –30 °C abgekühlt und tropfenweise mit 7.1 mL *t*BuLi (1.7 M Lösung in Pentan) versetzt. Die Cupratlösung wurde 15 min bei –30 °C gerührt und auf –80 °C abgekühlt, bevor 703 mg (3.0 mmol) (*R*)-**1e** (99 % *ee*) in 30 mL Diethylether zugetropft wurden. Nach einstündigem Rühren bei –80 °C wurde mit 15 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und durch Celite filtriert. Zur Entfernung des Phosphits wurde das Filtrat mehrmals mit 1N Schwefelsäure gewaschen und dann mit MgSO₄ getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan) ergaben 577 mg (80 %) des Vinylallens **2f** mit $[\alpha]_D^{20} = +26$ (*c* = 0.1, Diethylether). Durch Gaschromatographie an Oktakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin wurde ein Enantiomerenüberschuss von 91 % *ee* bestimmt.

Eingegangen am 15. Juni 2000 [Z 15275]

- [1] a) *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, New York, 1980; b) H. Hopf in *The Chemistry of the Allenes* (Hrsg.: S. R. Landor), Academic Press, London, 1982, S. 563–577; c) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1984.
[2] a) J. Kleinschroth, H. Hopf, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 485–496; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 469–480; b) H. Siegel, H. Hopf, A. Germer, P. Binger, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 3112–3118; c) H. Bross, R. Schneider, H. Hopf, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2129–2132; d) G. Schön,

H. Hopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 165–180; e) R. Schneider, H. Siegel, H. Hopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1812–1825.

- [3] Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen: a) H. J. Reich, E. K. Eisenhart, W. L. Whipple, M. J. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6432–6442; b) U. Koop, G. Handke, N. Krause, *Liebigs Ann.* **1996**, 1487–1499.
[4] Intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen: a) R. A. Gibbs, K. Bartels, R. W. K. Lee, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3717–3725; b) N. Krause, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 521–525.
[5] D. Bond, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 661–665.
[6] M. Purpura, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 267–275.
[7] Die Enantiomerenüberschüsse wurden gaschromatographisch an Oktakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin bestimmt.
[8] Wittig-Reaktion des aus (*S*)-Milchsäureethylester gebildeten (*S*)-2-Trimethylsilyloxypropanals mit 2-Butin-1-yltriphenylphosphoran lieferte nach Desilylierung und Acylierung (*S*)-2-Acetoxy-3-hepten-5-in als 2:1-*E/Z*-Isomerengemisch; das *E*-Isomer erwies sich als identisch mit dem weniger reaktiven Enantiomer bei der kinetischen Racematspaltung von **1a** mit *Pseudomonas-fluorescens*-Lipase. In allen Fällen ist das weniger reaktive Enantiomer der Eninacetate **1a–e** linksdrehend ($[\alpha]_D^{20} = -159$ bis –211 (*c* = 0.1, Et₂O)).
[9] a) Übersicht: A. Alexakis, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 387–392; b) A. Claesson, L. I. Olsson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 524–525; c) C. J. Elsevier, P. Vermeer, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3726–3730; d) A. Alexakis, P. Mangeney, A. Ghribi, I. Marek, R. Sedrani, C. Guir, J. F. Normant, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 49–56; e) A. Alexakis, I. Marek, P. Mangeney, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8042–8047.
[10] Der Begriff „remote stereocontrol“ bezieht sich hier nur auf die Enantioselektivität und nicht auf die *E/Z*-Selektivität. Bisherige Beispiele für „remote stereocontrol“ in der Organokupferchemie: a) S. E. Denmark, L. K. Marble, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1984–1986; b) H. Rakotoarisoa, R. G. Perez, P. Mangeney, A. Alexakis, *Organometallics* **1996**, 8, 1957–1959; c) L. F. Captain, X. Xia, D. C. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4293–4296; d) V. Caló, A. Nacci, V. Fiandanese, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10799–10810; e) B. Breit, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 535–538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 525–527.

Achtgliedrige Carbocyclen durch eine der Dötz-Reaktion analoge Umsetzung**

José Barluenga,* Fernando Aznar und M. Angel Palomero

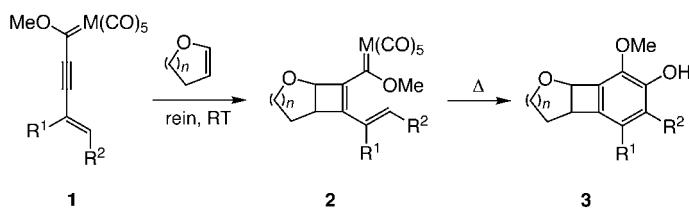
Die Reaktion von Fischer-Carbenkomplexen mit Alkinen kann unter geeigneten Bedingungen zu einer Reihe von Verbindungen unterschiedlicher Strukturen führen.^[1] Die unter diesen Reaktionen wichtigste und am häufigsten angewandte ist die wohlbekannte Dötz-Benzanellierung,^[2] welche durch aufeinander folgende Insertion eines Alkinmoleküls und eines CO-Liganden in ein α,β -ungesättigtes Carben und

[*] Prof. J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero
Instituto Universitario de Química Organometálica „Enrique Moles“
Unidad Asociada al C.S.I.C.
Julián Clavería 8, 33071 Oviedo (Spanien)
Fax: (+34) 98-510-3446
E-mail: barluenga@sauron.quimica.uniovi.es

[**] Diese Arbeit wurde vom DGICYT (PB97-1271) unterstützt. M.A.P. dankt dem MEC für ein Promotionsstipendium.
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

anschließende elektrocyclische Reaktion zu *p*-Alkoxyphenolen führt.^[1] Während die Reaktion von Chromarylcarben-komplexen mit Alkinen zu mehr als fünfzehn verschiedenen organischen Verbindungen führen kann,^[1a,c] werden Alkenylcarbene weitaus gezielter zu den Benzanellierungsprodukten umgesetzt.^[3] Nur in wenigen Fällen entstehen durch Kupplung von Acetylenen und Vinylcarbenen Cyclopentadiene.^[4] Dagegen konnten ausgehend von (2-Amino-1-vinyl)carbenen Verbindungen wie Cyclopentenone,^[5] Heterocyclen^[6] oder Spirocyclen^[7] hergestellt werden.^[8] Liegt eine weitere Doppel- oder Dreifachbindung im Carben oder im Alkin vor, sind neue Strukturtypen, im Normalfall Polycyclen, zugänglich.^[9] Über die Reaktion von Dienylcarbenen mit Alkinen wurde dagegen unseres Wissens noch nicht berichtet.^[10]

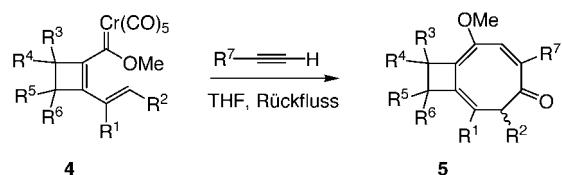
Gegenwärtig sind wir an der Herstellung und den Anwendungsmöglichkeiten von 1-Metalla-1,3,5-hexatrienen in der Synthese interessiert. Diesbezüglich haben wir kürzlich die Synthese stabiler Dienylcarbenkomplexe **2** durch [2+2]-Cycloaddition von Alkinylcarbenen **1** an Enolether beschrieben (Schema 1).^[11] Die Komplexe **2** waren bei Raumtemperatur nicht reaktiv, wurden aber bei Erwärmung zu den



Schema 1. M = Cr, W; n = 1, 2.

Benzanellierungsprodukten **3** umgesetzt. Cyclopentadienide, welche gewöhnlich aus 1-Metalla-1,3,5-hexatrienen entstehen, wurden nicht nachgewiesen. Wir gingen davon aus, dass dieses abweichende Verhalten auf den Cyclobutenring zurückzuführen ist. Um herauszufinden, ob die ungewöhnliche Reaktivität von **2** präparativ genutzt werden könnte, untersuchten wir deren Reaktivität gegenüber Alkinen. Wir stellen hier erste Ergebnisse zur Untersuchung der Kupplung von Metallatrienen, die einen Cyclobutenring aufweisen, mit Alkinen vor.

Wenn die Dienylcarbenkomplexe **4** in THF mit drei Äquivalenten eines terminalen Alkins unter Rückfluss erhitzt wurden, erhielt man die entsprechenden Cyclooctatrienone **5** in mäßigen Ausbeuten (Schema 2; Tabelle 1). Die Reaktion am Alkin verläuft regioselektiv, führt aber wegen des neu entstehenden stereogenen Zentrums zu einem Diastereomengemisch. Diese Reaktion kann als eine Variante der Dötz-Reaktion betrachtet werden, da sowohl ein Alkin- als auch ein CO-Molekül inseriert werden. Danach beteiligt sich



Schema 2.

Tabelle 1. Herstellung der achtgliedrigen Carbocyclen **5**.

Verb.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	d.r. ^[a]	Ausb. [%] ^[b]
5a	-(CH ₂) ₅	H		-O(CH ₂) ₂ -	H	Ph		1.2:1	71
5b	-(CH ₂) ₅	H		-O(CH ₂) ₂ -	H	Bu		3:1	70
5c	-(CH ₂) ₅	H		-O(CH ₂) ₂ -	H	CH ₂ OTBS ^[f]		1.3:1	59
5d	Me	Ph	H	-O(CH ₂) ₂ -	H	Bu		5:1	57
5e	Me	Ph	H	-O(CH ₂) ₂ -	H	TMS ^[g]		1.4:1	63 ^[c,d]
5f	-(CH ₂) ₄	MeO	Me	H	H	Bu		15:1	53 ^[e]
5g	-(CH ₂) ₄	MeO	MeO	MeO	MeO	Bu		—	52

[a] Durch Integration der ¹H-NMR-Signale des Rohprodukts ermittelt. [b] Ausbeute an Flash-chromatographisch isoliertem Produkt. [c] Die Diastereomere konnten chromatographisch nicht getrennt werden. [d] 20% des Produktes wurden als Cr(CO)₃-Komplex isoliert. [e] Nur das Hauptdiastereomer wurde isoliert. [f] TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl. [g] TMS = Trimethylsilyl.

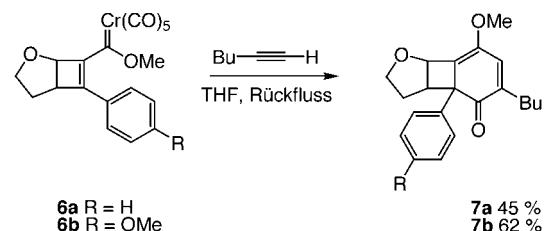
allerdings die im Ausgangskomplex zusätzlich vorhandene Doppelbindung an der sich anschließenden elektrocyclischen Reaktion und es entstehen achtgliedrige Carbocyclen. Während der Nutzen von Fischer-Carbenkomplexen zur Herstellung von bis zu siebengliedrigen Carbocyclen bekannt ist,^[1a,c] ist dies, so viel wir wissen, das erste Beispiel, in dem die Reaktion solcher Komplexe zu achtgliedrigen Carbocyclen führt.

Die photochemische Reaktion des Metallatriens **4a** mit 1-Hexin wurde ebenfalls untersucht. Sowohl die Ausbeute als auch die Diastereoselektivität ähneln denen des thermischen Prozesses. Die Strukturen der neuen Verbindungen wurden anhand ihrer COSY- und HMBC-NMR-Spektren ermittelt. Die relative Konfiguration zwischen dem neu gebildeten Stereozentrum und den im verwendeten Dienylcarbenkomplex bereits vorhandenen Stereozentren konnte bis jetzt nicht ermittelt werden.

Die Carbocyclen **5** konnten auch in einem Tandem-Ein-topfverfahren aus den vinylsubstituierten Alkinylchromcarbenen **1** hergestellt werden (Schema 1).^[12] Wurde der Ausgangskomplex mit je drei Äquivalenten 2,3-Dihydrofuran und des entsprechenden Alkins in THF unter Rückfluss erhitzt, wurden die gewünschten Produkte in allerdings etwas geringeren Ausbeuten erhalten als bei der schrittweisen Umsetzung.^[13]

Angesichts dieser Ergebnisse war interessant, diese neue Reaktion auf die Carbene **6** auszuweiten, bei welchen die ursprünglich terminale Doppelbindung Teil eines aromatischen Rings ist. Wie in Schema 3 gezeigt, reagierten diese Systeme analog und führten zu den Benzanellierungsprodukten **7** in befriedigenden Ausbeuten.

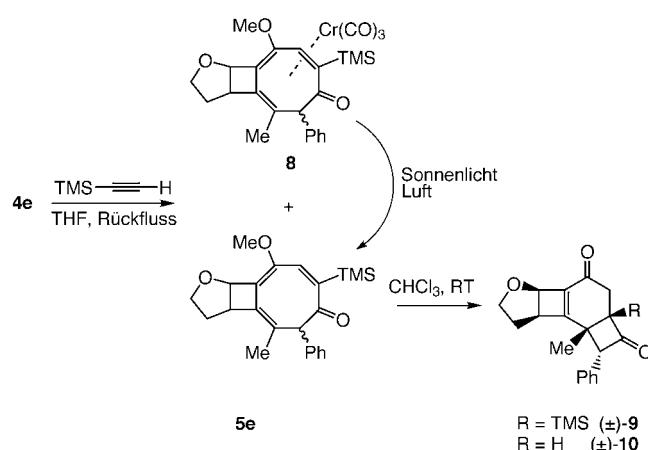
Die Bildung von **5** kann mit einem Mechanismus erklärt werden, bei dem die ersten Schritte mit denen der Dötz-Reaktion identisch sind. Die aufeinander folgende Insertion eines Alkin- und eines CO-Moleküls führt zu einer Trienyl-



Schema 3.

ketenkomplex-Zwischenstufe, welche statt der erwarteten Sechs-Elektronen- eine Acht-Elektronen-Cyclisierung zum $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -komplexierten Carbocycus eingehet. Durch Abspaltung der Metalltricarbonyleinheit entstehen die metallfreien Endprodukte. Wir gehen davon aus, dass der viergliedrige Ring die Zwischenstufe geometrisch so stark einschränkt, dass diese bevorzugt einen Acht-Elektronen-Ringschluss eingeht. Wenn die terminale Doppelbindung hingegen Teil eines aromatischen Rings ist, wie in **6**, ist die geometrisch nicht begünstigte Sechs-Elektronen-Cyclisierung der Zwischenstufe bevorzugt und führt zu den Cyclohexadienonen **7**. Dies ist vermutlich auf den großen Energieaufwand zurückzuführen, den ein Verlust der Aromatizität des Ringes mit sich führen würde.

Dieser mechanistische Vorschlag wird z.T. durch die Isolierung eines der Zwischenprodukte, des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -komplexierten Cyclooctatrienons **8** (Schema 4), gestützt.^[14] Die



Schema 4.

Umsetzung von **4e** mit Trimethylsilylacetylen liefert **8** sowie die beiden Diastereomere **5e**. Die erste Verbindung wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt und ihre Struktur durch COSY- und HMBC-NMR-Experimente aufgeklärt. Unter Einfluss von Luft und Sonnenlicht wurde sie quantitativ zum metallfreien Carbocycus **5e** umgesetzt.

Die meisten der Verbindungen **5** sind in Lösung instabil und geben innerhalb weniger Stunden komplexe Gemische aus nicht identifizierbaren Produkten. Verbindung **5e** hingegen setzte sich in CHCl_3 innerhalb von zehn Tagen in 90% Ausbeute zu einem einzigen Diastereomer des Polycycles **9** um (Schema 4). Bei längeren Reaktionszeiten wurde die Trimethylsilyl(TMS)-Gruppe abgespalten, wobei **10** entstand (92% Ausbeute). Offensichtlich sind diese Produkte durch die Sechs-Elektronen-Cyclisierung des Trienylsystems in **5e** und Hydrolyse des resultierenden Enolethers entstanden. Die Bildung eines einzigen Diastereomers von **9** lässt sich am ehesten mit der Epimerisierung des stereogenen Zentrums in α -Stellung zur Carbonylgruppe von **5e** und der stereoselektive Cyclisierung eines der beiden epimeren Ketone erklären.

Wir haben damit über die erste, der Dötz-Reaktion analoge Umsetzung von konjugierten Chromdienylcarbenkomplexen mit terminalen Alkinen berichtet, welche zu achtgliedrigen

Carbocyclen führt. Darüber hinaus konnte durch die Ringschlussreaktion eines solchen Achtrings eine neue polycyclische Verbindung erhalten werden.

Experimentelles

Eine Lösung des Dienylcarbens **4** (1 mmol) und des Alkins (3 mmol) in THF (15 mL) wurde unter Stickstoff solange unter Rückfluss erhitzt, bis der Ausgangskomplex dünnenschichtchromatographisch nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Die Mischung wurde mit Hexan (20 mL) verdünnt und Sonnenlicht und Luft ausgesetzt, um die metallorganischen Spezies in die entsprechenden organischen Verbindungen zu überführen. Filtrieren durch Celite und Flash-Chromatographie gaben die Carbocyclen **5**.

Eingegangen am 5. Juli 2000 [Z15393]

- [1] Für einen allgemeinen Überblick zur thermischen Cyclisierung von Fischer-Carbenkomplexen siehe: a) W. D. Wulff in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**, S. 469; b) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271; c) F. Zaragoza Dörwald in *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **1999**; d) K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 187.
- [2] K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644.
- [3] Eisen-, Cobalt- oder Molybdänkomplexe geben Cyclopentadiene oder Furane: a) W. D. Wulff, S. R. Gilbertson, K. A. Abboud, W. M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 520; b) M. F. Semmelhack, J. Park, *Organometallics* **1986**, *5*, 2550; c) D. F. Harvey, E. M. Grenzer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 159.
- [4] a) R. Aumann, H. Heinen, M. Dartmann, B. Krebs, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2343; b) W. D. Wulff, A. M. Gilbert, R. P. Hsung, A. Rahm, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4566; c) J. Barluenga, F. Aznar, I. Gutiérrez, A. Martín, S. García-Granda, M. A. Llorca-Baragaño, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1314.
- [5] M. Duetsch, S. Vidoni, F. Stein, F. Funke, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1679.
- [6] a) F. Stein, M. Duetsch, R. Lackmann, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1669; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1658; b) F. Stein, M. Duetsch, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Synlett* **1993**, 483; c) H. Schirmer, T. Labahn, B. Flynn, Y. T. Wu, A. de Meijere, *Synlett* **1999**, 2004.
- [7] H. Schirmer, M. Duetsch, F. Stein, T. Labahn, B. Knieriem, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1369; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1285.
- [8] Für einen Überblick zur Verwendung von Fischer-Carbenkomplexen bei der Herstellung von fünfgliedrigen Carbocyclen siehe: J. W. Herndon, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1257.
- [9] a) J. Bao, W. D. Wulff, V. Dragisich, S. Wenglowsky, R. G. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7616; b) M. Mori, K. Kuriyama, N. Ochiai, S. Watanuki, *Chem. Lett.* **1995**, 615; c) Y. Zhang, J. W. Herndon, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2175.
- [10] Für einen aktuellen Überblick zur Reaktivität von Dienylcarbenen siehe: R. Aumann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 17.
- [11] J. Barluenga, F. Aznar, M. A. Palomero, S. Barluenga, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 541.
- [12] Für ein ähnliches Tandemverfahren (Cycloaddition-Alkininsertion-Cyclisierung) mit Fischer-Carbenkomplexen siehe: S. Chamberlain, W. D. Wulff, B. Bax, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5531.
- [13] Beispielsweise wurde **5b** durch das Eintopfverfahren in 58% Ausbeute erhalten, bei der Umsetzung in zwei Stufen betrug die Ausbeute 70% (93% für die [2+2]-Cycloaddition und 75% für die Metallhexatrien-Alkin-Kupplung).
- [14] Für einen Überblick zur Chemie von $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Trienylkomplexen siehe: J. H. Rigby, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4521.