

Katalytische Diels-Alder-Reaktionen

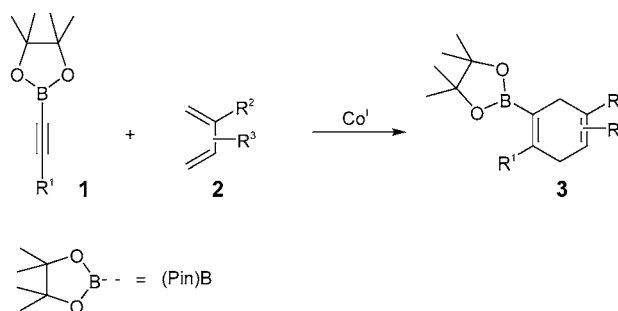
Alkynylboronester als effiziente Dienophile in Cobalt-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen

Gerhard Hilt* und Konstantin I. Smolko

Im Gedenken an Konstantin Smolko

Die Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung Bor-funktionalisierter aromatischer und vinylicher Synthesebausteine hat sich als wertvolle Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen in der organischen Synthese etabliert.^[1] Die Synthese von vinylichen Boronverbindungen durch thermische Diels-Alder-Reaktionen ist nur spärlich beschrieben, da die niedrige Reaktivität der Alkynylboronester^[2] und die geringe Stabilität 2-Bor-funktionalisierter 1,3-Diene^[3] den effizienten Einsatz dieser Verbindungen in solchen Reaktionen verhindert.

Im Unterschied zu thermischen Diels-Alder-Reaktionen mit Alkynylboronestern verlaufen die Cobalt(II)-katalysierten Reaktionen^[4] der Alkynyl-Bor-Verbindungen **1** mit den acyclischen 1,3-Dienen **2** unter sehr milden Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden dihydroaromatischen Vinyl-Bor-Verbindungen **3** in guten Ausbeuten (Schema 1).^[5] Ein



Schema 1. Regioselektive Cobalt(II)-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von Alkynyl-Boronestern mit 1,3-Dienen.

Katalysatorsystem bestehend aus $[\text{CoBr}_2(\text{dppe})]$ (dppe = Bis(diphenylphosphanyl)ethan), ZnI_2 und Zn-Pulver hat sich als besonders effektiv für die Reaktion der Alkynyl-Bor-Verbindungen erwiesen. Neben den Alkynylpinakolboronestern lassen sich als dienophile Alkin-Komponenten auch Alkynyldiisopropylboronester und Alkynyl-9-BBN-Borane einsetzen. Die entsprechenden Cycloaddukte sind deutlich schwieriger zu isolieren als die Pinakol-Derivate, die durch einfache säulenchromatographische Aufreinigung zugänglich sind.

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

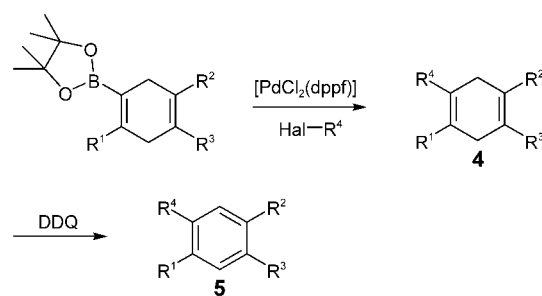
Die Umsetzungen der Alkynyl-Bor-Verbindungen mit Isopren liefern die Regioisomere, bei denen die Methylgruppe des Isoprens und der Boronester in *meta*-Relation zueinander stehen. Dabei nehmen die Regioselektivitäten und die Stabilitäten der Addukte beim Übergang von den 9-BBN-Derivaten über die Isopropylboronester zu den in Tabelle 1 angeführten Pinakolboronestern zu. Die Regiose-

Tabelle 1: Ergebnisse der Cobalt(I)-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen mit Alkynylboronestern.

Nr.	R ¹	Dien	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ph			85
2	Ph			76
3	Ph			71
4	Ph			68
5	Ph			61
6	SiMe ₃			85
7				91
8				63
9	MeO			76

lektivität der Pinakolboronesterbildung ist generell sehr hoch (>95:5),^[6] und in den meisten Fällen kann das zweite Regioisomere nur in Spuren detektiert werden.^[7] In Anbetracht der effektiven Kontrolle der Regiochemie, der milden Reaktionsbedingungen und der guten Ausbeuten der dihydroaromatischen Systeme, begannen wir mit der Untersuchung von Folgereaktionen, in denen die Bausteine als Plattform für die Synthese komplexerer Strukturen genutzt werden sollten.

In Kombination mit einer Palladium-katalysierten Suzuki-Kupplung (Schema 2) konnte die Komplexität der Produkte deutlich gesteigert werden. Die Reaktionssequenz bestehend aus Cobalt-katalysierter Diels-Alder-Reaktion, Suzuki-Kupplung zu **4** und der DDQ-Oxidation zu **5** kann ohne Aufreinigung der Zwischenprodukte im Eintopfverfahren ausgeführt werden. Die dihydroaromatischen Vinyl-Bor-Verbindungen **3** lassen sich unter milden Bedingungen zur sp²-sp²- und sp²-sp-Kupplung mit den entsprechenden Halogeniden zu den Intermediaten **4** einsetzen und anschließend unter ebenfalls milden Bedingungen durch DDQ zu **5**



Schema 2: Suzuki-Kupplung der dihydroaromatischen Bor-Verbindungen und anschließende Oxidation. DDQ = Dichlordicyanbenzochinon.

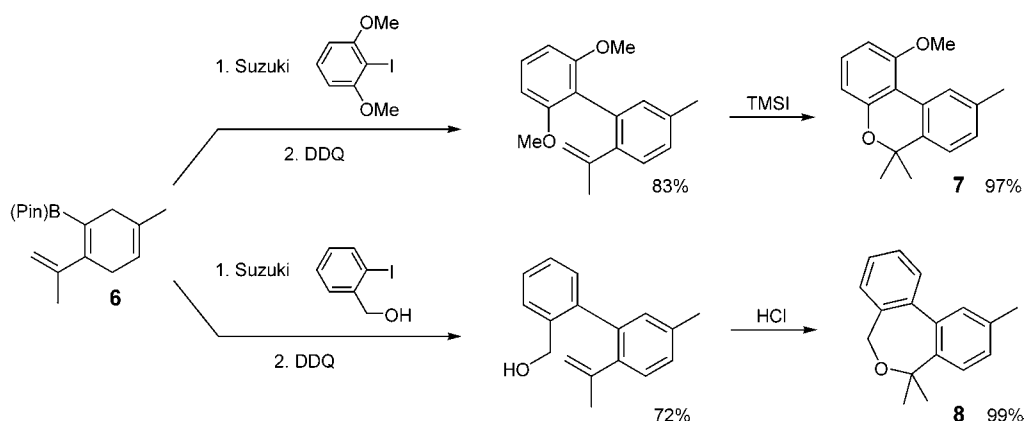
dehydrieren. Analog einem Baukasten-Prinzip werden dadurch komplexe polyfunktionalisierte Strukturen zugänglich (Tabelle 2).

Einen raschen modularen Zugang zu tricyclischen Verbindungen erhält man durch die Suzuki-Kupplung des Isopropenyl-substituierten Bausteins **6** mit Alkoxy-funktionalisierten Aromaten (Schema 3). Nach milder DDQ-Oxidation und anschließender milder Ether-Spaltung mit TMSI

Tabelle 2: Ergebnisse der Synthesesequenz bestehend aus Diels-Alder-Reaktion, Suzuki-Kupplung und DDQ-Oxidation.

Nr.	3	R-Hal	5	Ausbeute [%] ^[a]
1				83
2				89
3				85
4				85
5				73
6				83
7				68
8				75
9				63

[a] Ausbeute über drei Stufen.



Scheme 3. Synthese heterocyclischer Verbindungen aus polyfunktionalisierten dihydroaromatischen Bor-Verbindungen. TMSI = Trimethylsilyliodid.

wird durch spontane Cyclisierung^[8] das Grundgerüst der cannabinoiden Naturstoffe **7** gebildet. In analoger Weise sollten durch dieses Baukasten-Prinzip auch Strukturvarianten zugänglich sein. Ein Beispiel ist die Synthese des Derivats **8**, das durch Suzuki-Kupplung mit 2-Iodbenzylalkohol und anschließende Säure-katalysierte Cyclisierung in sehr guter Ausbeute erhalten wird.

Diese und andere Folgereaktionen der dihydroaromatischen Bor-Verbindungen deuten das Synthesepotenzial dieser neuen Verbindungsklasse an, das wir zurzeit verstärkt untersuchen.

Experimentelles

Synthese von 2-(5-Methyl-2-thiophen-2-ylphenyl)pyridin (Tabelle 2, Nr. 9): In einem Schlenk-Kolben (10 mL) werden [CoBr₂(dppe)] (31 mg, 0.05 mmol), ZnI₂ (100 mg, 0.31 mmol) und Zn-Staub (22 mg, 0.3 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan unter Stickstoff suspendiert. Nach Zugabe von 4,4,5,5-Tetramethyl-(2-thiophen-2-yl-ethinyl)-1,3,2-dioxaborolan (234 mg, 1.0 mmol) und Isopren (82 mg, 1.2 mmol) wird die Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt (GC-, GCMS-Kontrolle). Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in THF (5 mL) aufgenommen und wässrige NaOH-Lösung (10 %, 2 mL) sowie 2-Brompyridin (170 mg, 1.1 mmol) und [PdCl₂(dppf)] (dppf = Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) (70 mg, 0.1 mmol) zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach in Wasser (20 mL) und Diethylether (30 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 20 mL) extrahiert, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Benzol (10 mL) aufgenommen und DDQ (300 mg, 1.32 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach 10 min wird mit basischer Na₂S₂O₃-Lösung (10 % Na₂S₂O₃ und 10 % NaOH, 20 mL) versetzt und weitere 5 min gerührt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 20 mL) extrahiert, mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluens Pentan/Diethylether 10:1) und das Produkt in Form einer öligen Masse (158 mg, 0.63 mmol, 63 %) erhalten. ¹H-NMR (C₆D₆, 300 MHz): δ = 2.33 (s, 3H), 6.57 (dd, 1H, J = 3.5, 1.2 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 3.6, 5.2 Hz), 6.97–7.20 (m, 4H), 7.33–7.47 (m, 2H), 7.41 ppm (dd, J = 1.9, 7.7 Hz); ¹³C-NMR (C₆D₆, 75 MHz): δ = 21.0, 121.6, 124.9, 125.3, 126.7, 127.0, 129.2, 130.2, 130.6, 131.1, 135.4, 137.9, 139.6, 142.9, 149.3, 159.3 ppm; IR (KBr): ν̄ = 3066 (m), 2919 (m), 1587 (s), 1562 (s), 1464 (s), 1429 (s), 818 (s), 789 (s), 747 (s), 698 cm⁻¹ (s); MS(EI): m/z (%): 250 [M⁺–1] (100), 235 (7), 218 (13), 194 (22), 180 (4), 118 (5), 108

(5), 95 (3); HRMS: ber. für C₁₆H₁₂NS [M⁺–H]: 250.0690, gef.: 250.0669.

Eingegangen am 14. März 2003 [Z51404]

Stichwörter: Alkine · Borverbindungen · Diels-Alder-Reaktionen · Dihydroaromaten · Suzuki-Kupplungen

- [1] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 213; A. Suzuki in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Kap. 2, S. 49.
- [2] D. S. Matteson, J. O. Wasserbillig, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 366; M. A. Silva, S. C. Pellegrinet, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8203; D. A. Singleton, S.-W. Leung, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4796; S.-W. Leung, D. A. Singleton, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1955; D. A. Singleton, S.-H. Leung, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 544, 157; Anwendung in der Dötz-Reaktion: M. W. Davies, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3525; Anwendung in [3+2]-Cycloadditionen: W. M. Davies, R. A. J. Wybrow, C. N. Johnson, J. P. A. Harrity, *Chem. Commun.* **2001**, 1558; Synthese der Alkynyl-Bor-Verbindungen: H. C. Brown, N. G. Bhat, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2631.
- [3] N. Guennouni, C. Rasset-Deloge, B. Carboni, M. Vaultier, *Synlett* **1992**, 581; A. Kamabuchi, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4827; M. Shimizu, T. Kurahashi, T. Hiyama, *Synlett* **2001**, 1006; J. Renoud, C.-D. Graf, L. Oberer, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3101; F. Carreaux, F. Posseme, B. Carboni, A. Arrieta, B. Lecea, F. P. Cossio, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9153.
- [4] Bis dahin bereits bekannte Cobalt-katalysierte Reaktionen: G. Hilt, F.-X. du Mesnil, S. Lüers, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 387; G. Hilt, K. I. Smolko, *Synlett* **2002**, 1081.
- [5] Bei der Verwendung von Bu₄NH₄ als Reduktionsmittel zur Erzeugung der reaktiven Cobalt(II)-Spezies wurden Nebenreaktionen, z. B. Reduktion der Dreifachbindung, beobachtet.
- [6] Die Regioselektivität kann sowohl durch sterische Effekte als auch durch eine Ringerweiterung eines Cobaltacyclus, die einer Insertion analog einer Michael-Addition entspricht, erklärt werden.
- [7] Durch GC- und GCMS-Analyse der Produkte konnten nur Spuren eines zweiten Isomers detektiert werden, bei dem es sich um ein Regioisomer oder um ein Doppelbindungsisomer handeln könnte (1,3-Cyclohexadien-Derivat).
- [8] Spuren von Wasser sollten vorhanden sein, damit die Reaktion innerhalb von 5 min vollständig abläuft.