

## Katalytische Diels-Alder-Reaktionen

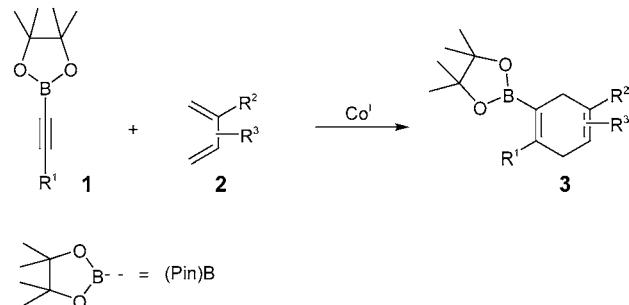
## Alkinylboronester als effiziente Dienophile in Cobalt-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen

Gerhard Hilt\* und Konstantin I. Smolko

Im Gedenken an Konstantin Smolko

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

Im Unterschied zu thermischen Diels-Alder-Reaktionen mit Alkinylboronestern verlaufen die Cobalt(I)-katalysierten Reaktionen<sup>[4]</sup> der Alkinyl-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).<sup>[5]</sup> Ein



**Schema 1.** Regioselektive Cobalt(I)-katalysierte Diels-Alder-Reaktion von Alkinyl-Boronenestern mit 1,3-Dienen.

Katalysatorsystem bestehend aus  $[\text{CoBr}_2(\text{dppe})]$  ( $\text{dppe} = \text{Bis}(\text{diphenylphosphanyl})\text{ethan}$ ),  $\text{ZnI}_2$  und Zn-Pulver hat sich als besonders effektiv für die Reaktion der Alkinyl-Bor-Verbindungen erwiesen. Neben den Alkinylpinakolboronestern lassen sich als dienophile Alkin-Komponenten auch Alkinylisopropylboronester und Alkinyl-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

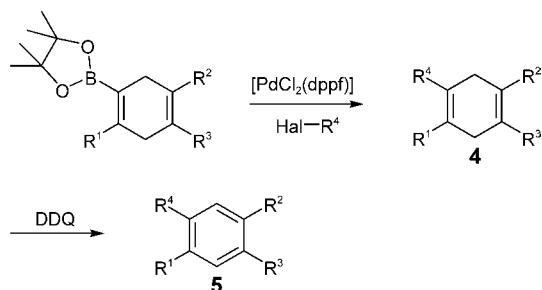
Die Umsetzungen der Alkinyl-Bor-Verbindungen mit Isopren liefern die Regioisomere, bei denen die Methylgruppe des Isoprens und der Boronester in *meta*-Relation zueinander stehen. Dabei nehmen die Regioselektivitäten und die Stabilitäten der Addukte beim Übergang von den 9-BBN-Derivaten über die Isopropylboronester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

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

Nr.	R <sup>1</sup>	Dien	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ph		(Pin)B-Substituted benzene ring	85
2	Ph		(Pin)B-Substituted benzene ring	76
3	Ph		(Pin)B-Substituted benzene ring	71
4	Ph		(Pin)B-Substituted benzene ring	68
5	Ph		(Pin)B-Substituted benzene ring with OSiMe <sub>3</sub> group	61
6	SiMe <sub>3</sub>		(Pin)B-Substituted benzene ring with Me <sub>3</sub> Si group	85
7			(Pin)B-Substituted benzene ring	91
8			(Pin)B-Substituted benzene ring	63
9			(Pin)B-Substituted benzene ring	76

lektivität der Pinakolboronesterbildung ist generell sehr hoch (>95:5),<sup>[6]</sup> und in den meisten Fällen kann das zweite Regioisomere nur in Spuren detektiert werden.<sup>[7]</sup> 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 sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup>- und sp<sup>2</sup>-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 = Dichlorodicyanbenzochinon.

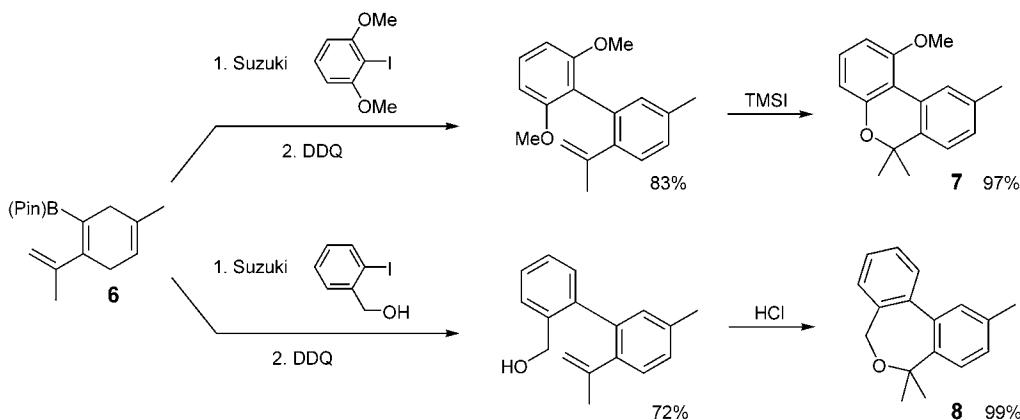
dehydrieren. Analog einem Baukasten-Prinzip werden dadurch komplexe polyfunktionalisierte Strukturen zugänglich (Tabelle 2).

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.	<b>3</b>	R-Hal	<b>5</b>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1				83
2				89
3				85
4				85
5				73
6				83
7				68
8				75
9				63

[a] Ausbeute über drei Stufen.



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

wird durch spontane Cyclisierung<sup>[8]</sup> 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 [CoBr<sub>2</sub>(dppe)] (31 mg, 0.05 mmol), ZnI<sub>2</sub> (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-ethynyl)-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 [PdCl<sub>2</sub>(dpff)] (dpff = 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (10 % Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluens Pentan/Diethylether 10:1) und das Produkt in Form einer ölichen Masse (158 mg, 0.63 mmol, 63 %) erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz): δ = 2.33 (s, 3 H), 6.57 (dd, 1 H, J = 3.5, 1.2 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 3.6, 5.2 Hz), 6.97–7.20 (m, 4 H), 7.33–7.47 (m, 2 H), 7.41 ppm (dd, J = 1.9, 7.7 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 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): ν = 3066 (m), 2919 (m), 1587 (s), 1562 (s), 1464 (s), 1429 (s), 818 (s), 789 (s), 747 (s), 698 cm<sup>-1</sup> (s); MS(EI): m/z (%) : 250 [M<sup>+</sup>–1] (100), 235 (7), 218 (13), 194 (22), 180 (4), 118 (5), 108

(5), 95 (3); HRMS: ber. für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NS [M<sup>+</sup>–H]: 250.0690, gef.: 250.0669.

Eingegangen am 14. März 2003 [Z51404]

**Stichwörter:** Alkine · Borverbindungen · Diels-Alder-Reaktionen · Dihydroaromatene · 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. Leing, *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 Alkinyl-Bor-Verbindungen: H. C. Brown, N. G. Bhat, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2631.
- [3] N. Guennouni, C. Rasset-Deloge, B. Carbone, M. Vaultier, *Synlett* **1992**, 581; A. Kamabuchi, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4827; M. Shimizu, T. Kurahashi, T. Hiayama, *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. Carbone, A. Arrieta, B. Lecia, 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 Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub> als Reduktionsmittel zur Erzeugung der reaktiven Cobalt(I)-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.