

**Die Cobalt(I)-katalysierte asymmetrische [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen: Synthese von enantiomerenangereicherten Atropisomeren von 2-Arylpyridinen\*\***

Andrey Gutnov,\* Barbara Heller,\* Christine Fischer,  
Hans-Joachim Drexler, Anke Spannenberg,  
Bernd Sundermann und Corinna Sundermann

*In memoriam Oleg Okhlobystin*

Die [2+2+2]-Cycloaddition von Molekülen mit  $C\equiv C$ - und  $C\equiv N$ -Bindungen ist eine nützliche Methode in der organischen Synthese: In nur einem Reaktionsschritt wird so ein Zugang zu einer breiten Palette von Benzol- bzw. Pyridin-Derivaten ermöglicht.<sup>[1]</sup> Achirale Reaktionen dieses Typs sind sehr gut untersucht, jedoch gibt es bisher lediglich zwei Beispiele für eine katalytische asymmetrische [2+2+2]-Homocyclisierung zu Benzol-Derivaten bei gleichzeitiger Einführung eines Chiralitätselementes.<sup>[2,3]</sup>

Unsere Untersuchungen zur  $Co^I$ -katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen zu Pyridinen zeigten, dass die photochemisch angeregte Cycloaddition eine wertvolle Erweiterung der bereits bekannten Synthesen ist.<sup>[4]</sup> Eine Bestrahlung mit sichtbarem Licht ( $\lambda = 350\text{--}500\text{ nm}$ ) oder alternativ mit Sonnenlicht als Energiequelle für die Aktivierung des Katalysators erlaubt sehr milde Bedingungen: Raumtemperatur und Normaldruck, Wasser als Reaktionsmedium und – nach Optimierung – ein Substrat/Katalysator-Verhältnis von bis zu 10000:1. Die dabei erzielten sehr guten Ergebnisse ermutigten uns, neue asymmetrische [2+2+2]-Cycloadditionen von Nitrilen und Alkinen auch in Gegenwart chiraler Cobalt(I)-Katalysatoren des Typs  $[Cp^RCo(cod)]$  ( $Cp^R$  = substituiertes Cyclopentadienyl,  $cod$  = Cycloocta-1,5-dien) zu erschließen (Schema 1). Sperrige Substituenten  $R'$  und  $R''$  in den *ortho*-Positionen von 2-Arylpyridin-

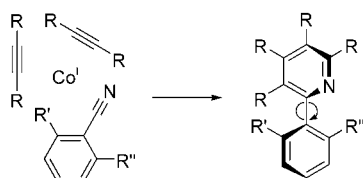
[\*] Dr. A. Gutnov, Dr. B. Heller, Dr. C. Fischer, Dr. H.-J. Drexler,  
Dr. A. Spannenberg  
Leibniz-Institut für Organische Katalyse  
Universität Rostock e.V.  
Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)  
Fax: (+49) 381-46693-24  
E-mail: andrey.gutnov@ifok.uni-rostock.de  
barbara.heller@ifok.uni-rostock.de

Dr. B. Sundermann, Dr. C. Sundermann  
Grünenthal GmbH  
Center of Research  
52099 Aachen (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (He 3330/1-1; He 3330/1-3) und die Grünenthal GmbH unterstützt. Prof. Dr. Uwe Rosenthal danken wir für die hilfreichen kritischen Diskussionen, Beate Friedrich für die Hilfe bei der Durchführung der Laborversuche und CI Hannelore Baudisch für analytische Messungen.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

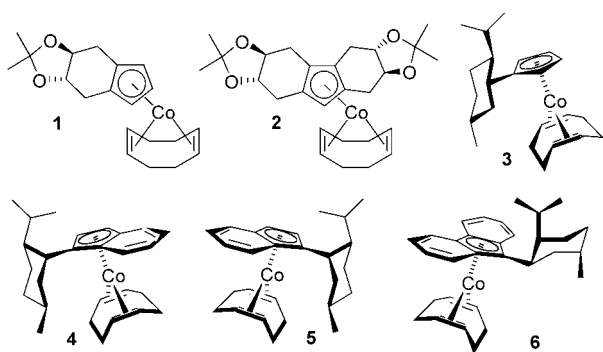


**Schema 1.** [2+2+2]-Cycloaddition zu axial-chiralen 2-Arylpyridinen.

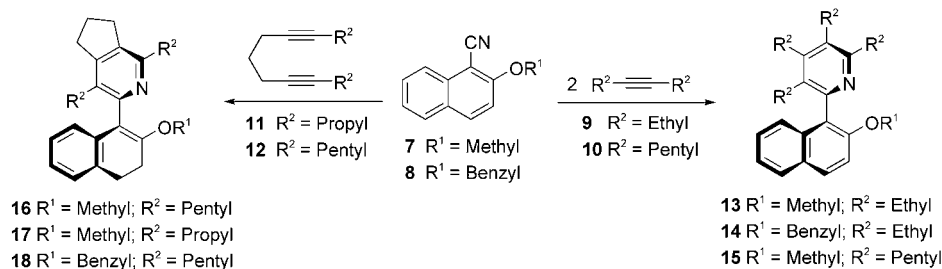
Derivaten sollten die interne Rotation behindern, was zur Bildung von zwei stabilen Atropisomeren führt. Ein chiraler Ligand im Cobalt-Katalysator sollte zur bevorzugten Bildung nur eines der beiden Isomere führen.

Einige chirale Pyridin-Derivate dieses Typs wurden bereits durch Synthesen mit nachfolgender Enantiomeren-trennung gewonnen und erfolgreich als Liganden in Reaktionen eingesetzt, die mit einer Übertragung der chiralen Information einhergingen.<sup>[5]</sup> Da es sich in vielen Fällen um eine Mehrstufensynthese handelt und die erforderliche nachfolgende Trennung der Atropisomere oft sehr mühselig ist, war die Realisierung der ersten direkten asymmetrischen Synthese solcher Verbindungen wünschenswert.

Bei unseren Untersuchungen zur Bildung von axial-chiralen Pyridin-Derivaten haben wir die Reaktion von in 2-Stellung substituierten 1-Naphthonitrilen mit verschiedenen Alkinen unter Verwendung chiraler Cobalt(II)-Komplexe betrachtet (Schema 2, Schema 3).<sup>[6]</sup> Es wurden bei dieser Reaktion neben den Tartrat-Derivaten **1** und **2** auch die von Menthyl-Derivaten abgeleiteten Komplexe **3–6** als Katalysatoren getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



**Schema 2.** Verwendete chirale Cobalt(II)-Komplexe.



**Schema 3.** Asymmetrische Cocycloaddition interner Alkine mit 1-Naphthonitrilen.

**Tabelle 1:** [2+2+2]-Cycloaddition von 2-Alkoxy-1-naphthonitrilen und substituierten Alkinen.

Nr. <sup>[a]</sup>	Katalysator	Produkt	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	Sel. [% ee] <sup>[c]</sup>
1	<b>1</b>	<b>13</b>	14	45 (+)
2	<b>2</b>	<b>13</b>	Spuren	–
3	<b>3</b> <sup>[d]</sup>	<b>13</b>	34	19 (+)
4	<b>4</b>	<b>13</b>	11	63 (+)
5	<b>5</b>	<b>13</b>	10	64 (–)
6 <sup>[e]</sup>	<b>5</b>	<b>13</b>	2	71 (–)
7	<b>6</b>	<b>13</b>	Spuren	–
8	<b>1</b>	<b>16</b>	81	32 (+)
9	<b>1</b>	<b>15</b>	11	40 (–)
10	<b>4</b>	<b>14</b>	3	59 (+)
11	<b>4</b>	<b>18</b>	7	39 (+)
12	<b>4</b>	<b>16</b>	32	37 (+)
13	<b>4</b>	<b>17</b>	8	31 (+)
14	<b>5</b>	<b>16</b>	33	38 (–)
15	<b>5</b>	<b>17</b>	8	32 (–)
16	<b>5</b>	<b>15</b>	2	63 (+)

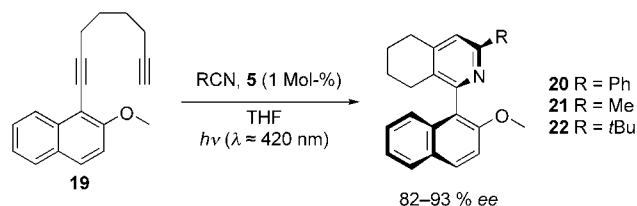
[a] Die Reaktion wurde in THF bei 20 °C über 9 h unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht durchgeführt; Molverhältnis: [Nitril]/[Alkin]/[Katalysator] = 1:2:2.0.1 falls nicht anders ausgewiesen. [b] Ausbeuten an isolierten Produkten. [c] Bestimmt durch HPLC an chiralen Phasen (siehe Hintergrundinformationen). Drehwertbestimmung:  $c = 0.1$ , Toluol, 25 °C. [d] 5 Mol-% Katalysator. [e] Reaktionstemperatur 3 °C.

Erfreulicherweise zeigten unsere Voruntersuchungen mittels dynamischer HPLC an chiralen stationären Phasen (CSP) bei verschiedenen Temperaturen, dass die internen Rotationsbarrieren bei allen hergestellten Produkten hoch genug liegen ( $> 110 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), um auch bei Raumtemperatur eine sichere Handhabung zu ermöglichen. Der erzielbare Enantiomerenüberschuss der Reaktion hängt nicht vom verwendeten Lösungsmittel ab; Hexan, Toluol, Dioxan und THF führen zu den gleichen Ergebnissen. Auch die Dauer der Bestrahlung und die Menge an Katalysator haben keinen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss der Reaktion. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur von 20 auf 3 °C führte bei der Synthese des 2-Arylpyridins **13** unter Anwendung des Komplexes **5** zu einer Steigerung des erzielten ee-Wertes von 64 auf 71 %. Gleichzeitig sank jedoch die Ausbeute weiter von 10 auf 2 % (Tabelle 1 Nr. 5 und 6).

Bemerkenswerterweise sind in allen hier aufgezeigten Fällen die Ausbeuten für die racemischen 2-Arylpyridine mit dem unsubstituierten [CpCo(cod)]-Komplex (5 Mol-%) wesentlich höher: **13** (71 %), **14** (71 %), **15** (45 %), **16** (67 %), **17** (47 %) und **18** (46 %). Bei Verwendung der enantioselektiven Katalysatoren **4** und **5** konnten weder durch Erhöhung der Katalysatormenge noch durch längere Bestrahlungsperioden oder höhere Temperaturen – auf Kosten der Enantioselectivität – bessere Ausbeuten erzielt werden.

Um bessere Ergebnisse zu erhalten, wählten wir sterisch anspruchsvollere Substrate für die Reaktion. Dazu wurde 2-

Methoxy-1-(1,7-octadienyl)naphthalin (**19**) durch Kupplung von 1-Iod-2-methoxynaphthalin mit 1,7-Octadiin hergestellt und nachfolgend mit verschiedenen Nitrilen in Gegenwart des Katalysators **5** zur Reaktion gebracht (Schema 4).



**Schema 4.** Asymmetrische Cycloaddition zu enantiomerenangereicherten 1-Aryl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinen.

Die Reaktion mit Benzonitril verläuft bei 20°C glatt zu **20**. Die Ausbeute ist nach 24 h bezogen auf das Ausgangsdiin **19** hoch (75 %), der Enantiomerenüberschuss des Produktes beträgt 82 %. Durch einfaches Umkristallisieren erhält man das reine Produkt **20** mit einer Ausbeute von 49 % und mehr als 98 % *ee*. Spuren eines regioisomeren Produktes wurden nicht gefunden, und die Gesamtmenge an Homocyclisierungsprodukten liegt unter 5 % (Nachweis mittels GC/MS).

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, hat die Temperatur überraschenderweise nur einen kleinen Einfluss auf die Geschwindigkeit und Effizienz der Reaktion. Nach 24 h ist die Aus-

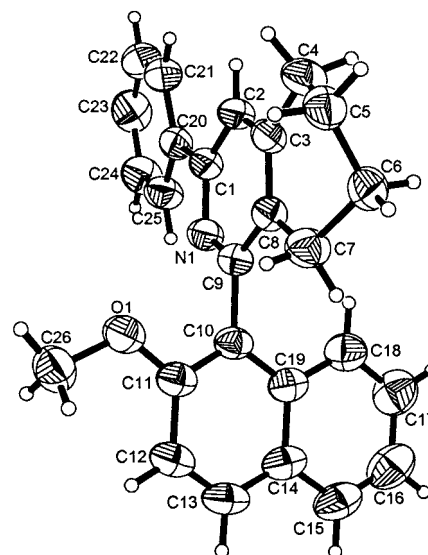
**Tabelle 2:** Enantioselektivitäten und Ausbeuten bei der Synthese der Tetrahydroisochinoline **20–22**.

Nr.	Produkt	<i>T</i> [°C]	Aus. [%]	Sel. [% <i>ee</i> ]
1	<b>20</b>	20	79 <sup>[a]</sup> (49 <sup>[b]</sup> )	82 <sup>[c]</sup> (> 98 <sup>[b]</sup> )
2	<b>20</b>	3	86 <sup>[a]</sup> (57 <sup>[b]</sup> )	89 <sup>[c]</sup> (> 98 <sup>[b]</sup> )
3	<b>20</b>	–20	86 <sup>[a]</sup> (56 <sup>[b]</sup> )	93 <sup>[c]</sup> (> 98 <sup>[b]</sup> )
4	<b>21</b>	3	88 <sup>[a]</sup> (54 <sup>[b]</sup> )	88 <sup>[c]</sup> (> 98 <sup>[b]</sup> )
5	<b>22</b>	3	74 <sup>[a]</sup> (46 <sup>[b]</sup> )	88 <sup>[c]</sup> (> 98 <sup>[b]</sup> )

[a] Isoliert nach Chromatographie. [b] Nach Umkristallisieren. [c] In Reaktionslösung.

beute der Reaktion in einem Temperaturbereich zwischen 3 und 20°C gleichbleibend hoch. Die Enantioselektivität hingegen steigt von 82 % *ee* bei 20°C auf 89 % *ee* bei 3°C. Eine weitere Absenkung der Temperatur auf –20°C führt zu einem *ee*-Wert von 93 %, hat aber gleichzeitig eine sehr träge Reaktion zur Folge; so werden drei Tage für eine Ausbeute von 86 % benötigt.

Die analoge Reaktion von **19** mit Acetonitril über 24 h bei 3°C führt mit einer Ausbeute von 88 % und 88 % *ee* (54 % und > 98 % *ee* nach Umkristallisieren) zum entsprechenden Methyl-Derivat **21**. Bei Verwendung von Pivalonitril wird das *tert*-Butyl-Derivat **22** mit einer Ausbeute von 74 % und 88 % *ee* gebildet (46 % und > 98 % *ee* nach Umkristallisieren). Nach Isolierung der enantiomerenreinen Produkte **20–22** bleibt der erhaltene Enantiomerenüberschuss in Toluol über sechs Monate bei Raumtemperatur konstant. Die Röntgenkristallstrukturanalyse ergab eine *R*-Konfiguration von **20** bei Verwendung des Katalysators **5** (Abbildung 1).<sup>[7]</sup> Wie erwartet liefert der Katalysator **4** das jeweils entgegen-

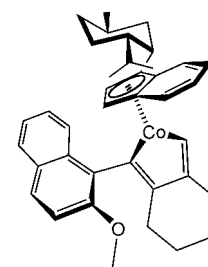


**Abbildung 1.** Molekülstruktur von (+)-(R)-1-(2-Methoxy-1-naphthyl)-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**20**) im Kristall (Ellipsoide für 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Die besten Ebenen der zehn Atome der Naphthylgruppe (C10–C19) und der sechs Atome des Pyridinringes (N1, C1–C3, C8, C9) schneiden sich in einem Winkel von 84.46(3)°.

gesetzte Enantiomer der Verbindungen **20–22** mit den gleichen hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten.

Der Ursprung der Enantioselektivität der Reaktion liegt vermutlich in der Bildung eines Intermediates in Form eines diastereomeren Cobaltacyclopentadiens, wie es in Schema 5 gezeigt ist. Dieses wird nachfolgend unter Beibehaltung der Konfiguration durch ein Nitril angegriffen, um anschließend den Pyridinring zu bilden. Dies erklärt insbesondere das Fehlen eines Einflusses sterischer und elektronischer Unterschiede der Nitrile auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion; so werden die Verbindungen **20–22** mit nahezu gleichen Enantioselektivitäten gebildet.

Mit der [2+2+2]-Cycloaddition von Alkinen und Nitrilen unter katalytischer Wirkung von chiralen Cobalt(i)-Komplexen wurde die erste asymmetrische Synthese atropisomerer Biaryle gefunden, die eine einfache Herstellung homochiraler 2-Arylpyridine erlaubt.



**Schema 5.** Ein Cobaltacyclopentadien als Intermediat.

## Experimentelles

Synthese von **20** (typische Arbeitsweise): Ein auf 3°C thermostatisiertes Reaktionsgefäß wird unter Argonatmosphäre mit dem Diin **19** (524 mg; 2 mmol), dem Katalysator **5** (8.4 mg; 0.02 mmol), THF (20 mL) und Benzonitril (412 µL; 4 mmol) befüllt. Die Mischung wird unter gleichmäßigem Rühren mittels zweier 460-W-Lampen ( $\lambda \approx 420$  nm) 24 h bestrahlt. Die Reaktion wird durch Luftzufuhr unter gleichzeitigem Entfernen der Lampen abgebrochen. Eine quantitative Umwandlung des eingesetzten Diins **19** kann mittels GC bestimmt werden. Die Reaktionslösung wird über SiO<sub>2</sub> filtriert und

mit THF nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und es verbleibt ein Öl, das in Et<sub>2</sub>O (10 mL) aufgenommen wird. Die ausgefallenen farblosen Kristalle (413 mg; 57 % Ausbeute) werden filtriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Durch HPLC wurde ein Enantiomerenüberschuss von > 98 % ee für das Produkt bestimmt.

HPLC: Chiralpak AD-H, Hexan/Ethanol 99:1, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, *t*<sub>1</sub> = 6.67 min, *t*<sub>2</sub> = 8.31 min. Schmp. 200–201 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +202.5° (*c* = 0.1, Toluol); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 2.11–1.86 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.51–2.44 (m, 1H; CH<sub>2</sub>), 2.81–2.73 (m, 1H; CH<sub>2</sub>), 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.69–7.55 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>), 7.78 (s, 1H, H<sub>Pv</sub>), 8.12–8.08 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8.17 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.28–8.26 ppm (m, 2H, H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta$  = 156.29, 154.57, 154.42, 147.38, 140.59, 133.78, 132.46, 130.16, 129.81, 128.99, 128.65, 128.44, 127.57, 127.02, 125.23, 124.3, 124.04, 120.69, 114.31, 57.2, 30.21, 25.97, 23.46, 22.92 ppm; MS (70 eV), *m/z* (%): 365 (72) [*M*<sup>+</sup>], 364 (100), 346 (40), 334 (27), 321 (18), 306 (6).

Eingegangen am 2. März 2004 [Z54164]

Online veröffentlicht am 26. Mai 2004

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse · Atropisomerie · Cobalt · Cyclotrimerisierungen · Stickstoffheterocyclen

- [6] a) A. Gutnov, B. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, G. Oehme, *Organometallics* **2003**, 22, 1550–1553; b) A. Gutnov, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, G. Oehme, B. Heller, *Organometallics* **2004**, 23, 1002–1009.
- [7] Sowohl die röntgenkristallographischen Daten als auch die experimentellen Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden. CCDC-232659 (**20**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [1] a) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525–628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539–556; b) H. Bönnemann, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 264–279; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 248; c) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081–1119; d) N. E. Schore in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1129–1162; e) D. B. Grotjahn in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: L. S. Hegeudus), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 741–770; f) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49–92; g) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901–2915; h) J. A. Varela, C. Saá, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3787–3801.
- [2] Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6133–6135.
- [3] a) I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, F. Teplý, Š. Vyskočil, D. Šaman, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1993–1996; b) F. Teplý, I. G. Stará, I. Starý, A. Kollárovič, D. Šaman, Š. Vyskočil, P. Fiedler, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5193–5197.
- [4] a) B. Heller, G. Oehme, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 179–180; b) B. Heller, D. Heller, G. Oehme, *J. Mol. Catal. A* **1996**, 110, 211–219; c) B. Heller, B. Sundermann, H. Buschmann, H.-J. Drexler, J. You, U. Holzgrabe, E. Heller, G. Oehme, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4414–4422; d) B. Heller, B. Sundermann, C. Fischer, J. You, W. Chen, H.-J. Drexler, P. Knochel, W. Bonrath, A. Gutnov, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9221–9225.
- [5] a) N. W. Alcock, J. M. Brown, D. I. Hulmes, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 743–756; b) R. W. Baker, S. O. Rea, M. V. Sargent, E. M. C. Schenkelaars, B. W. Skelton, A. H. White, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 45–48; c) X. C. Wang, H. N. C. Wong, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6941–6960; d) G. Chelucci, M. A. Cabras, A. Saba, A. Sechi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1027–1032; e) H. Zhang, F. Xue, T. C. W. Mak, K. C. Chan, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8002–8003; f) G. Chelucci, A. Bacchi, D. Fabbri, A. Saba, F. Ulgheri, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 553–556; g) H. Brunner, G. Olschewski, B. Nuber, *Synthesis* **1999**, 3, 429–434; h) H. L. Wong, Y. Tian, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7723–7726; i) S. C. Tucker, J. M. Brown, J. Oakes, D. Thornthwaite, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2545–2554; j) T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2799–2801; k) A. V. Malkov, L. Dufková, L. Farrugia, P. Kočovský, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3802–3805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3674–3677.