

## Cycloadditionen

## [4+3]-Cycloaddukte aus der Lewis-Säure-vermittelten Reaktion von Acroleinen mit Cyclopentadien

Barbara Niess und H. Martin R. Hoffmann\*

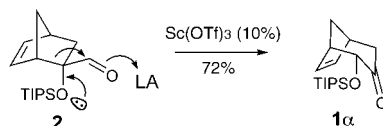
## Stichwörter:

Cycloadditionen · Diels-Alder-Reaktion · Domino-reaktionen · Käfigerweiterungen · Lewis-Säuren

Vor mehr als 20 Jahren berichtete Sakai<sup>[1]</sup> über die Lewis-Säure-induzierte Cycloaddition von 2-Silyloxyacrolein mit Cyclopentadien, bei der die diastereomeren [4+3]-Cycloaddukte **1a** und **1b** isoliert wurden (Schema 1). Das Variieren von Silylsubstituent und Lewis-Säure machte kaum einen Unterschied, außer dass einfacher zu handhabende Startmaterialien und Produkte erhalten wurden.<sup>[2]</sup>

Davies und Dai<sup>[3]</sup> haben nun eine Reihe von Lewis-Säure-vermittelten Cycloadditionen von Cyclopentadien an Acroleine genauer untersucht und dabei eine Vielzahl von [4+3]-Cycloaddukten erhalten. Sie konnten außerdem zeigen, dass auf dem Weg zu den [4+3]-Cycloaddukten häufig ein 5-Norbornen-2-carbaldehyd als Intermediat auftritt.

Zum Beispiel wurde in einer Mikrowellen-unterstützten Prozedur zunächst das Diels-Alder-Addukt **2** hergestellt und durch Anwendung der ursprünglichen Reaktionsbedingungen (10% Sc(OTf)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C)<sup>[2]</sup> zum Produkt **1a** umgesetzt (Schema 2).

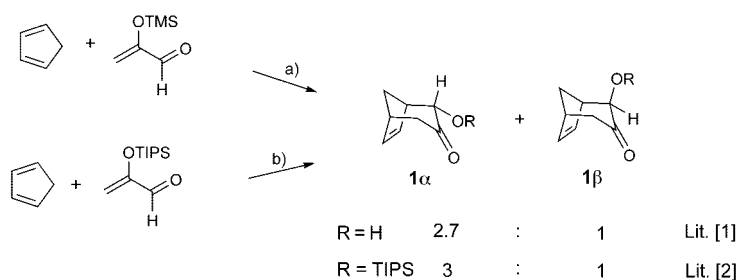


Schema 2. Scandiumtriflat-vermittelte Umlagerung. LA = Lewis-Säure.

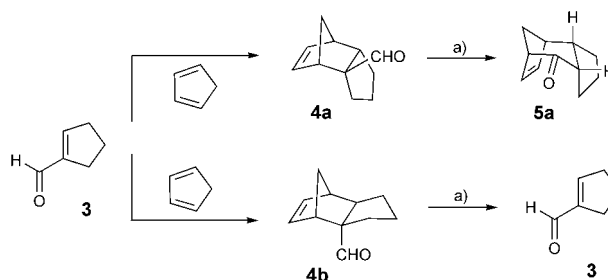
Die tricyclischen Diels-Alder-Addukte **4a** und **4b** wurden ausgehend von 1-Cyclopentenaldehyd (**3**) herge-

stellt (Schema 3). Das Addukt **4a** trägt eine sterisch gut zugängliche Formylgruppe auf der *exo*-Seite des Moleküls, und bei Behandlung mit AlCl<sub>3</sub> fand Ringerweiterung statt. Im Unterschied dazu lieferte die diastereomere Verbindung **4b** mit einer stärker abgeschirmten *endo*-Formylgruppe das substituierte Acrolein **3**. Dabei handelt es sich offensichtlich um die Umkehrung der Hinreaktion, also um eine Retro-Diels-Alder-Reaktion.

Trotz der intensiven Studien zu Diels-Alder-Additionen von Acroleinen an Cyclopentadien konnten Davies und Dai neu zeigen, dass eine Reihe von einfach alkylierten Acroleinen, darunter 2-Methacrolein, in Gegenwart einer geeigneten Lewis-Säure die formalen [4+3]- und nicht die kinetischen [4+2]-Cycloaddukte liefert. So bilden sich z. B. die Produkte **6a** und **7a** ausgehend von 2-Methacrolein bzw. 2-Methyl-2-butenal (Schema 4). Bei anschließender Behandlung mit HCl wurden überwiegend das stabilere, äquatoriale Isomer **6b** sowie ausschließlich das diäquatoriale Epimer **7b** gebildet. Das *cis*-Decalin **8** wird in niedrigerer Ausbeute (21%) erhalten als das Fünfring-anellierte **5a** (92%; Schema 3). 2-Butenal, dem die  $\alpha$ -Alkylgruppe fehlt, ergibt nur die übli-

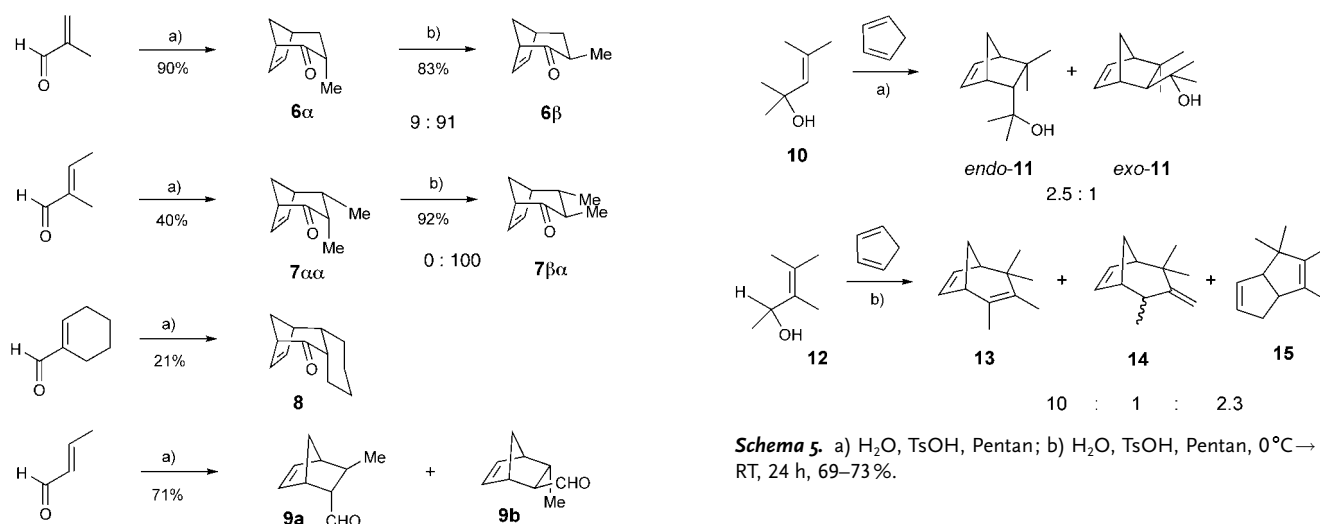


Schema 1. a) SnCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 72%; b) Sc(OTf)<sub>3</sub> (10 Mol-%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 72%. TMS = Trimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 3. a) AlCl<sub>3</sub> (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 → 0 °C, 2 h, 92% **5a**; 84% **3**.

[\*] Dipl.-Chem. B. Niess,  
Prof. H. M. R. Hoffmann  
Institut für Organische Chemie  
Universität Hannover  
Schneiderberg 1 B, 30167 Hannover  
(Deutschland)  
Fax: (+49) 511-762-3011  
E-mail: hoffmann@mbx.uni-hannover.de



**Scheme 4.** a)  $\text{AlCl}_3$  (1.1 Äquiv.), Cyclopentadien (2.5 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{HCl}$  (1.0 Äquiv.), RT, 30 min.

chen Diels-Alder-Produkte **9a** und **9b** (Schema 4).

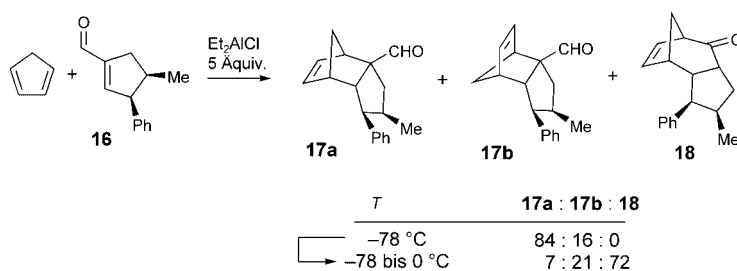
Auf der Suche nach möglichen Ursachen für dieses ungewöhnliche Verhalten ist daran zu erinnern, dass eine Grenzlinie der Dienophil-Allylkationen-Reaktivität auch bei der säurekatalysierten Cycloaddition von methylierten Allylalkoholen zu finden ist (Schema 5). Während der tetramethylierte Allylalkohol **10** überwiegend die Diels-Alder-Addukte **endo-11** und **exo-11** liefert,<sup>[4]</sup> werden mit einer Methylgruppe am zentralen Kohlenstoffatom der Allyleinheit (wie in **12**) in einer dehydrativen Cycloaddition die ungewöhnlichen [4+3]-Addukte **13** und **14** neben dem [3+2]-Addukt **15** erhalten.<sup>[5]</sup>

In Gegenwart von  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  wurden aus dem komplexen Cyclopentenaldehyd **16** und Cyclopentadien bei  $-78^\circ\text{C}$  die diastereomeren anellierten Norbornene **17a** und **17b** erhalten (Schema 6). Von den vier möglichen Diels-Alder-Addukten werden nur die beiden gebildet, die aus einem Angriff des Dienophils von der einfacher zugänglichen  $\pi$ -Seite (bei *exo*-orientierten Methyl- und Phenylgruppen) hervorgehen. Nach Quenchen der Reaktionsmischung bei  $0^\circ\text{C}$  wurde hingegen das umgelagerte Addukt **18** mit insgesamt sechs Stereozentren als Hauptprodukt isoliert. Wie der lagert **17a** mit der Formylgruppe *syn* zur Methylenbrücke eher um als diastereomeres **17b** (siehe auch Schema 3).

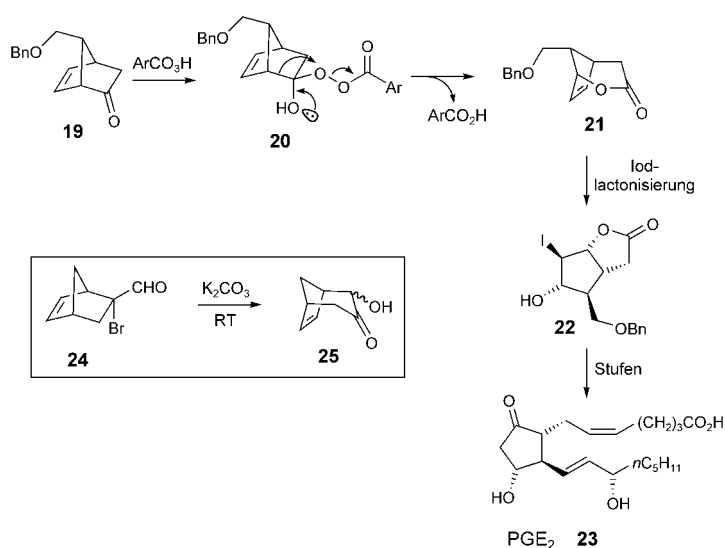
Die beobachtete [3.2.1]-Käfigerweiterung, deren Triebkraft der Abbau von

Ringspannung ist, scheint der isoelektronischen Baeyer-Villiger-Reaktion von Norbornenon zu entsprechen, die bereits seit über drei Jahrzehnten bekannt ist: Der  $\alpha$ -Hydroxyperoxyrest

kann in der *exo*-Position frei rotieren und dabei eine stereoelektronisch günstige Anordnung und Konformation für den 1,2-Shift zum [3.2.1]-bicyclischen Lacton **21** einnehmen (Schema 7). Das



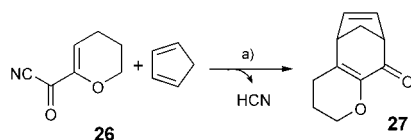
**Scheme 6.** Addition des Cyclopentenaldehyds **16** an Cyclopentadien.



**Scheme 7.** Baeyer-Villiger- und  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung.

iodierte Lacton **22** enthält fünf Stereozentren und ist ein Schlüsselbaustein in der Synthese von Prostaglandinen nach Corey.<sup>[6]</sup> Ebenfalls beobachtet wurde die  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung eines  $\alpha$ -Bromaldehyds wie **24** unter milden Bedingungen (Schema 7).<sup>[6,7]</sup>

Im Hinblick auf den Spielraum der Lewis-Säure-vermittelten Route zu verbrückten siebengliedrigen Ringen muss daran erinnert werden, dass nicht nur  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enale, sondern auch aktivierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enone und Push-pull-Olefine wie **26** [3.2.1]-Bicyclen ergeben. In diesem Fall wird unter Verlust von HCN das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Enon **27** anstelle eines  $\alpha$ -Ketols gebildet (Schema 8).<sup>[8]</sup> Das Produkt ist unter den Reaktionsbedingungen hinreichend stabil, um isoliert werden zu können.

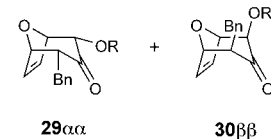
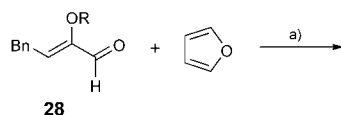


**Schema 8.** a)  $\text{AlCl}_3$ , Toluol,  $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$ , 12 h, 70%.

Cyclohexadienaddukte von Acrolein sind weniger gespannt als Cyclopentadienaddukte und erfahren daher keine Ringerweiterung.<sup>[3]</sup> In ähnlicher Weise ist es unwahrscheinlich, dass Diels-Alder-Addukte mit Furan eine Ringerweiterung eingehen. So ist die Bildung von **29 $\alpha\alpha$**  und dem *syn*-diachialen **30 $\beta\beta$**  aus Furan und dem Enal **28**<sup>[9]</sup> charakteristisch für ein W-konfiguriertes Allylkationen-Äquivalent und einen kompakten/gedehnten Übergangszustand in einer direkten [4+3]-Cycloadition anstelle eines [2.2.1]-oxabicyclischen Zwischenstopps (Schema 9).<sup>[10]</sup>

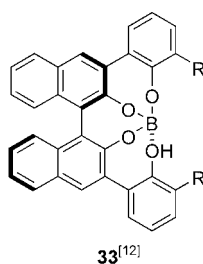
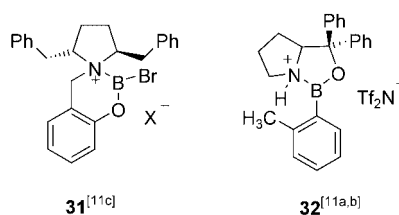
Es ist von besonderem Interesse, dass 5-Norbornencarbaldehyde mit einem quartären Kohlenstoffzentrum in stereokontrollierter Weise zugänglich sind.<sup>[11–13]</sup> Tatsächlich ist die asymmetrische Synthese dieser Aldehyde zu einer Testreaktion für die Untersuchung und Entwicklung einer Vielzahl verbesserter und verfeinerter chiraler Lewis-Säuren geworden. So erwiesen sich die Bor-Verbindungen **31–33** als hoch wirksam in der Synthese von **34** (Schema 10).<sup>[11,12]</sup>

Der chirale Katalysator **31**, der ein zweizähniges Aminophenol mit aufge-



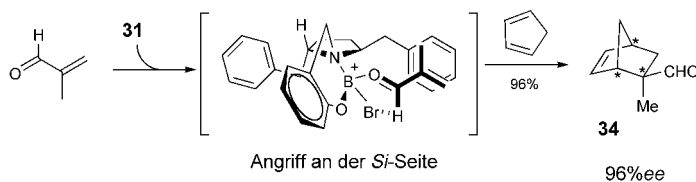
R	Ausbeute [%]	29 $\alpha\alpha$ : 30 $\beta\beta$
TBS	76	77 : 23
TES	78	92 : 8

**Schema 9.**  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (1.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 12 h. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TES = Triethylsilyl.



**Schema 10.** Chirale Lewis-Säuren für die asymmetrische Diels-Alder-Reaktion.

pfpotter lokaler  $C_2$ -Symmetrie enthält, ist wahrscheinlich eine Zweipunkt-Lewis-Säure, die eine Bor-Formylsauerstoff-Bindung sowie eine ungewöhnliche Wasserstoffbrücke des Formylwasserstoffs umfasst. In Kombination mit einer geeigneten „benzenoiden Wand“ ist der Übergangszustand festgelegt auf

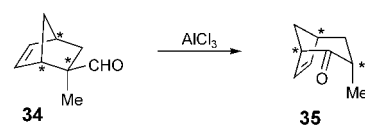


**Schema 11.** Katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von 2-Methacrolein mit Cyclopentadien.<sup>[11d]</sup>

eine *exo*-Addition eines Cyclopentadiens an die *Si*-Seite (Schema 11).<sup>[11c]</sup>

Abgesehen von kationischen Oxa-borolidiniumsalzen wie **32** gibt es zahlreiche kationische Rutheniumspezies (mit dem Übergangsmetall als Stereozentrum), die **34** und sein Enantiomer mit hohem Enantiomerenüberschuss und hoher chemischer Ausbeute liefern.<sup>[13]</sup> Interessanterweise sind diese asymmetrischen Katalysatoren offenbar so fein auf ihren Zweck abgestimmt, dass die mögliche [3.2.1]-Umlagerung nicht stattzufinden scheint. Vermutlich hat die anfängliche Diels-Alder-Reaktion eine niedrigere Aktivierungsenergie als die nachfolgende Käfigerweiterung, die die Spaltung mindestens einer  $\sigma$ -Bindung erfordert. Die Beteiligung eines benachbarten Sauerstoffs (z. B. **2**  $\rightarrow$  **1a** (Schema 2) und  $\alpha$ -Ketol-Umlagerung) erniedrigt jedoch die Barriere zur Ringerweiterung. Während  $\alpha$ -Alkylsubstitution weniger effektiv ist als  $\alpha$ -Silyloxysubstitution, gibt es sicher Bedarf an der Entwicklung und Untersuchung weiterer Push-pull-Olefine – auch von solchen mit  $\alpha$ -Schwefel-Substituenten und anderen Heteroatomen.

Davies und Dai berichten, dass die Umlagerung von **34** zu **35** sowohl mit  $\text{AlCl}_3$  (>1 Äquiv.) wie auch mit  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  durchführbar ist, wobei beide Lewis-Säuren elektrophiler und sterisch weniger anspruchsvoll sind als die in Schema 10 gezeigten. Das [3.2.1]-Addukt, das drei Stereozentren enthält, wird unter vollständiger Retention der Konfiguration gebildet (Schema 12). [4+3]-Addukte wie **35** sind von aktuellem Interesse, z. B. wie erst jüngst be-



**Schema 12.** Lewis-Säure-induzierte Umlagerung der chiralen Vorstufe **34**.

schrieben zum Aufbau von chiralen Leitverbindungen mit Käfigstruktur in der Wirkstoff-Forschung.<sup>[14]</sup>

- [1] T. Sasaki, Y. Ishibashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1693–1696.
- [2] M. Harmata, U. Sharma, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2703–2705.
- [3] H. M. L. Davies, X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2692–2693.
- [4] H. M. R. Hoffmann, H. Vathke-Ernst, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2898–2906.
- [5] H. M. R. Hoffmann, H. Vathke-Ernst, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 3416–3431; weitere Diskussion: H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 29–48; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 1–19.
- [6] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1724–1741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650–1667 (siehe auch Schema 7 darin).
- [7] X. Creary, P. A. Inocencio, T. L. Underiner, R. Kostromin, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1932–1938.
- [8] H. M. R. Hoffmann, K. Giesel, R. Lies, Z. M. Ismail, *Synthesis* **1986**, 548–551.
- [9] R. A. Aungst, Jr., R. L. Funk, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3553–3555.
- [10] I. V. Hartung, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1968–1984; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1934–1947.
- [11] a) Q.-Y. Hu, P. D. Rege, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5984–5986; b) E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3808–3809; c) K. T. Sprott, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2465–2467.
- [12] K. Ishihara, H. Kurihara, M. Matsumoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6920–6930.
- [13] a) J. W. Faller, B. J. Grimmond, D. G. D'Alliessi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2525–2529; b) V. Alezra, G. Bernardinelli, C. Corminboeuf, U. Frey, E. P. Kündig, A. E. Merbach, C. M. Saudan, F. Viton, J. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4843–4853.
- [14] M. Vidal Pascual, S. Proemmel, W. Beil, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4155–4158.

# Chemie

## rund um die Uhr

### Das Buch zum Jahr der Chemie

Das offizielle Buch der Gesellschaft Deutscher Chemiker und des BMBF ist ein wahrer Lesespaß und Augenschmaus.



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Wiley-VCH, Kundenservice  
Postfach 10 11 61, 69451 Weinheim  
Tel.: +49 (0) 6201 606-400, Fax: +49 (0) 6201 606-184  
E-Mail: service@wiley-vch.de, www.wiley-vch.de



Mädefessel-Herrmann, K. /  
Hammar, F. /  
Quadbeck-Seeger, H.-J.  
Herausgegeben von der  
Gesellschaft Deutscher  
Chemiker  
2004. X, 244 Seiten, mehr  
als 300 Abbildungen kom-  
plett in Farbe. Gebunden.  
€ 19,90 / sFr 30,—  
ISBN 3-527-30970-5

 **WILEY-VCH**

15792411\_gu