

Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion**

Gerhard Hilt* und Jonas Treutwein

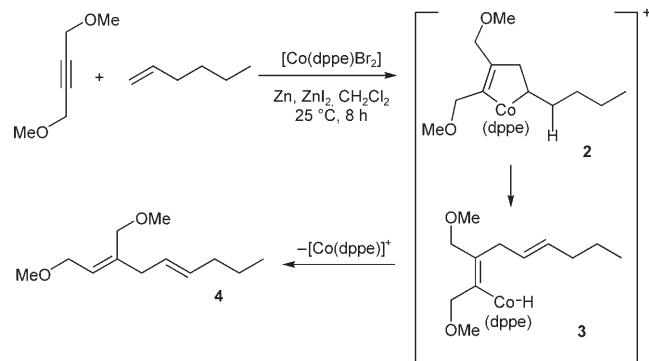
Eine präparativ wertvolle Synthesemethode zeichnet sich durch ein breites Substratspektrum, eine hohe Chemo- und Regioselektivität sowie eine hohe Ausbeute aus. Viele prominente Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen, wie die Grubbs-Olefin-Metathese^[1] oder die Sharpless-Epoxidierung oder -Bishydroxylierung^[2] erfüllen diese Kriterien.

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Cobalt-katalysierte Cyclotrimerisierung von Alkinen durch Cobalt-Diimin-Komplexe.^[3] Im Rahmen dieser Arbeiten stellten wir fest, dass Cobalt-Diphosphoran-Komplexe wie $[\text{Co}(\text{dppe})\text{Br}_2]$, das wir für die Diels-Alder-Reaktion nichtaktivierter Reaktanten einsetzten, die Cyclotrimerisierung von terminalen Alkinen zu **1** nur unzureichend katalysieren (Schema 1). Die Umsetzungen interner Alkine zu den entsprechenden Arenen ergeben selbst bei erhöhten Temperaturen erst nach langen Reaktionszeiten akzeptable Ausbeuten.



Schema 1. Cobalt-katalysierte Cyclotrimerisierung.

Die Reaktanten koordinieren offensichtlich an das Cobaltzentrum, und die gewünschte Cyclotrimerisierung läuft auch ab, aber die C-C-Verknüpfungsschritte sind mit internen Alkinen relativ langsam. Unter milder Bedingungen sollten die Alkine zwar koordinieren, die Reaktionsgeschwindigkeit der Cyclotrimerisierung sollte aber so gering sein, dass mit anderen Substraten neue Reaktionen zu beobachten wären. Daher wurden zusätzlich zu den internen Alkinen auch terminale Alkene zum Katalysator hinzugegeben. Das Ergebnis dieser Umsetzungen war eine formale intermolekulare Alder-En-Reaktion^[4] (Schema 2) zum 1,4-Dien **4**, die den Umsetzungen nach Trost mit dem $[\text{CpRu}]^+$ -Fragment mechanistisch wohl sehr ähnlich ist.^[5] Es ist daher anzunehmen, dass die beiden Reaktanten am Cobalt koordinieren und einen Cobaltacyclus **2** bilden (Schema 2). Unter β -Hydrid-Eliminierung zu **3** und reduktiver Eliminierung wird die schrittweise



Schema 2. Mechanismus der Cobalt-katalysierten Alder-En-Reaktion.

formale Alder-En-Reaktion dann unter milden Reaktionsbedingungen zum Abschluss geführt.

Im Verlauf der Untersuchungen stellte sich heraus, dass die Umsetzungen mit dppm als Ligand nur schleppend ablaufen, doch mit dppe werden bereits recht gute Ergebnisse erzielt, die von dppp noch übertroffen werden. Bei Liganden mit einer längeren Kohlenstoffkette (z.B. dppb) sinkt die Aktivität der Cobaltkomplexe deutlich, sodass für die weiteren Umsetzungen der dppp-Ligand gewählt wurde.^[6]

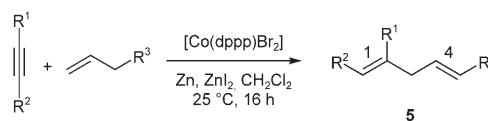
Für diese atomökonomische Verknüpfung zweier einfacher Ausgangsverbindungen ergeben sich nun eine Reihe von Fragen: a) Gelingt die Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion auch mit terminalen Alkinen? b) Lassen sich unsymmetrische Alkine regioselektiv umsetzen? c) Kann der Katalysator die Konfigurationen der beiden gebildeten Doppelbindungen im 1,4-Dien steuern? d) Akzeptiert der Cobaltkatalysator funktionelle Gruppen?

Die erste Frage ließ sich schnell beantworten: Terminal Alkine reagierten bevorzugt zu den Cyclotrimerisierungsprodukten **1** ($R^2 = H$) und waren somit für die Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion nicht geeignet. Andererseits führten die Umsetzungen von internen Alkinen naturgemäß zu höher substituierten 1,4-Dielen und zu interessanteren Produkten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zur Cobalt-katalysierten Alder-En-Reaktion von symmetrischen und unsymmetrischen internen Alkinen (Schema 3) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Unsymmetrische interne Alkine können regioselektiv zu den 1,4-Dielen umgesetzt werden, wobei die neue C-C-Bin-

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

[**] Diese Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.



Schema 3. 1,4-Diensynthese durch eine Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion.

Tabelle 1: Ergebnisse der Cobalt-katalysierten formalen Alder-En-Reaktionen (Schema 3).

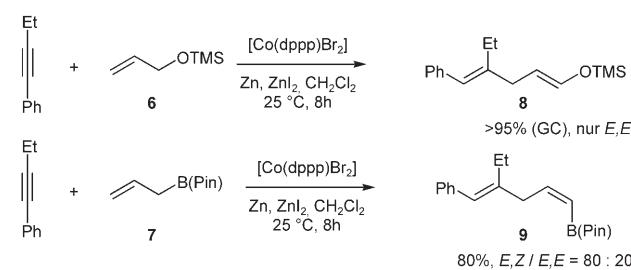
Nr.	R ¹	R ²	R ³	Produkt 5	Ausbeute [%] (E/Z) ^[a]
1	Et	Ph	nPr		89 (89:11)
2	Et	Ph	nPen		84 (89:11)
3	nBu	Ph	nPr		90 (88:12)
4	nBu	Ph	nPen		99 (88:12)
5	nBu	Ph	SiMe ₃		20 (95:5)
6	Ph	Et	Ph		85 (90:10)
7	Ph	Et	Ar ^[b]		95 (89:11)
8	Ph	Ph	nPr		<5 ^[c]
9 ^[d]	Me	CO ₂ Et	nPr		88 (90:10)
10 ^[d]	Me	CO ₂ Et	SiMe ₃		100 (>99:1)
11 ^[d]	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	nPr		74 (69:31)

[a] E/Z-Verhältnis für die Doppelbindung 4 (Schema 3). [b] Ar = 3,4-Dimethoxyphenyl. [c] Durch GCMS-Analyse detektiert. [d] Reaktionen wurden mit [Co(dppe)Br₂] ausgeführt.

dung im Fall der Phenyl-Alkyl-Alkine (Tabelle 1, Nr. 1–7) ausschließlich am sterisch weniger gehinderten Ende gebildet wird. Die formale Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion führt auch ausschließlich zu Produkten, bei denen die beiden Substituenten R¹ und R² des Alkins in der Z-Konfiguration zueinander stehen. Die Konfiguration ist demzufolge an Doppelbindung 1 (Schema 3) eindeutig. Der sterische Anspruch ist beim Tolan (Tabelle 1, Nr. 8) allerdings so groß, dass die Katalyse nicht mehr effizient verläuft. Auch für Allylsilan (Tabelle 1, Nr. 5 und 10) ist die Reaktivität etwas herabgesetzt, das Produkt aus der Umsetzung mit Phenylbutin kann aber trotzdem in akzeptabler Ausbeute isoliert werden. Mit dem Butinsäureester entsteht das Produkt in quantitativer Ausbeute und regiospezifisch an Doppelbindung 1 sowie mit ausgezeichneter Stereoselektivität für beide gebildeten Doppelbindungen. Auch bei alkylsubstituierten Reaktanten (R³ = Alkyl) wird die Konfiguration der Doppelbindung 4 (Schema 3), mit guter bis hervorragender Selektivität durch das [Co(dppp)]⁺-Katalysatorsystem kontrolliert, zudem werden Ester- und Etherfunktionen toleriert (Tabelle 1, Nr. 9–11), sodass die Produkte in guten Ausbeuten mit ausgezeichneter Regioselektivität und zum Teil sehr guten Stereoselektivitäten bezüglich der Doppelbindungen 1 und 4 gebildet werden.

Der postulierte Reaktionsmechanismus sieht eine Doppelbindungsverschiebung im Alkenteil vor, sodass aus einem Allylsilan ein Vinylsilan resultiert. Diesen Umstand haben

sich bereits Trost und Mitarbeiter in ihrer Ruthenium-katalysierten Synthese von γ,δ -ungesättigten Ketonen aus Allylalkoholen zunutze gemacht.^[5] Unterstellt man dem [Co(dppp)]⁺-System eine ähnliche Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen, wie sie für den {Co(dppe)}-Katalysator in der Diels-Alder-Reaktion gefunden wurde,^[7] so sollten sich Substrate mit diversen Funktionalitäten in Allylstellung in der Alder-En-Reaktion einsetzen lassen. Dies wurde für den Allylsilylether **6** und den Allylboronsäureester **7** untersucht, die durch die Doppelbindungsverschiebung in den Silylenolether^[8] **8** bzw. das Vinylboronsäurederivat **9** überführt werden (Schema 4).



Schema 4. Umsetzungen mit funktionalisierten Alkenen. Pin = Pinakolato, TMS = Trimethylsilyl.

Die Umsetzungen von **6** und **7** zu **8** bzw. **9** können per GC und GCMS verfolgt werden. Die Produkte werden in entsprechenden Ausbeuten erhalten, wobei die Isolierung von **9** erschwert wird, da das Cyclotrimerisierungsprodukt des Alkins säulenchromatographisch nicht ohne weiteres abgetrennt werden kann. Überraschenderweise ist die Doppelbindung 4 in **9** bevorzugt Z-konfiguriert. Dies könnte interessante Möglichkeiten eröffnen, da durch eine Suzuki-Kupplung 1,4-Diene mit E,Z-Konfiguration zugänglich würden. Für präparative Zwecke sind die Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten akzeptabel, sodass die Produkte in diversen Folgereaktionen modifiziert werden können.^[9]

Zusammenfassend wurde eine Cobalt-katalysierte intermolekulare Alder-En-Reaktion vorgestellt, die zwei einfache Ausgangsverbindungen atomökonomisch und mit hoher Chemo- und Regioselektivität zu 1,4-Dienen umsetzt, wobei die Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung 1 vollkommen und die Konfiguration der Doppelbindung 4 sehr gut kontrolliert werden kann. Die Verwendung funktionalisierter Alkine sowie Allylkomponenten wird sicherlich zu hochwertigen Synthesebausteinen führen.

Experimentelles

Intermolekulare Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion (Tabelle 1, Nr. 10): Eine Lösung von [Co(dppe)Br₂] (63 mg, 0.1 mmol, 10 Mol-%), Zinkiodid (64 mg, 0.2 mmol, 20 Mol-%) und Zink-Pulver (13 mg, 0.2 mmol, 20 Mol-%) wurden in wasserfreiem Dichlormethan (1 mL) unter Stickstoffatmosphäre zusammengegeben. Danach wurden Allyltrimethylsilan (159 μ L, 1.00 mmol) und 2-Butinsäureethylester (175 μ L, 1.50 mmol) zugesetzt, und die Suspension wurde 16 h oder bis zum vollständigen Umsatz der Reaktanten gerührt (GC-Kontrolle). Danach wurde die Suspension mit Methyl-*tert*-butylether (MTBE) über wenig Kieselgel filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Pentan/MTBE 20:1, $R_f = 0.37$). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (226 mg, 1.00 mmol, 100%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.24$ (dt, $J = 14.0, 7.4$ Hz, 1H), 5.71–5.66 (m, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.13 ppm (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 166.7, 157.8, 143.4, 132.7, 116.4, 59.5, 44.0, 19.0, 14.3, 0.1$ ppm. IR: $\tilde{\nu} = 2957, 2904, 1719, 1651, 1605, 1446, 1383, 1368, 1350, 1282, 1250, 1218, 1144, 1051, 839, 764, 691 \text{ cm}^{-1}$. MS (EI): m/z : 226 (M^+ , 2), 211(12), 193(3), 181(35), 165(100), 108(38), 103(43), 91(12), 80(20), 73(75), 59(20). HRMS (EI): m/z : ber. 226.1389; gef. 226.1383. Die Stereoisomerenverhältnisse wurden durch Integration der GC- und NMR-Signale ermittelt.

Eingegangen am 16. Juli 2007
Online veröffentlicht am 26. September 2007

Stichwörter: Alder-En-Reaktion · Alkene · Alkine · Cobalt · Stereoselektivität

- [1] R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760; R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748; Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740.
- [2] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- [3] G. Hilt, T. Vogler, W. Hess, F. Galbiati, *Chem. Commun.* **2005**, 1474; G. Hilt, W. Hess, T. Vogler, C. Hengst, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5170.

- [4] Zur Cobalt-katalysierten intramolekularen Alder-En-Reaktion: M. Petit, C. Aubert, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3937; O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3517.
- [5] Führende Literatur: B. M. Trost, J. A. Martinez, R. J. Kulawiec, A. F. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10402; B. M. Trost, M. Machacek, M. J. Schnaderbeck, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1761; B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695; B. M. Trost, H. C. Shen, A. B. Pinkerton, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2341; B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. D. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630.
- [6] dppm = 1,1-Bis(diphenylphosphanyl)methan; dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan; dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan; dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan.
- [7] Führende Literatur zu funktionalisierten Bausteinen: Bor: G. Hilt, K. I. Smolko, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2795; Silicium: G. Hilt, K. I. Smolko, *Synthesis* **2002**, 686; Stickstoff: G. Hilt, F. Galbiati, *Synlett* **2005**, 829; Phosphor: G. Hilt, C. Hengst, *Synlett* **2006**, 3247; Sauerstoff: G. Hilt, K. I. Smolko, B. V. Lotsch, *Synlett* **2002**, 1081; Schwefel: G. Hilt, S. Lüers, K. Harms, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 624.
- [8] Die Produkte **8** und **9** konnten durch GCMS-Analyse charakterisiert werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde lediglich der entsprechende Aldehyd aus **8** in 79% erhalten. Siehe auch: B. M. Trost, J.-P. Surivet, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2897; B. M. Trost, A. F. Indolese, T. J. J. Müller, B. Treptow, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 615.
- [9] Ausgewählte Ruthenium-katalysierte Alder-En-Reaktionen und deren Anwendung in der Naturstoffsynthese: B. M. Trost, G. D. Probst, A. Schoop, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228; B. M. Trost, J. L. Gunzner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449; B. M. Trost, S. T. Wroblewski, J. D. Chrisholm, P. E. Harrington, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13589.