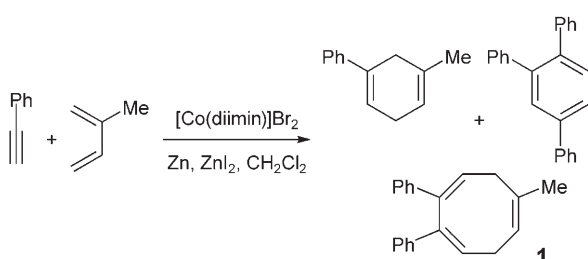


Cycloadditionsreaktionen

Cobalt-katalysierte [4+2+2]-Cycloaddition zur Synthese von 1,3,6-Cyclooctatrienen**

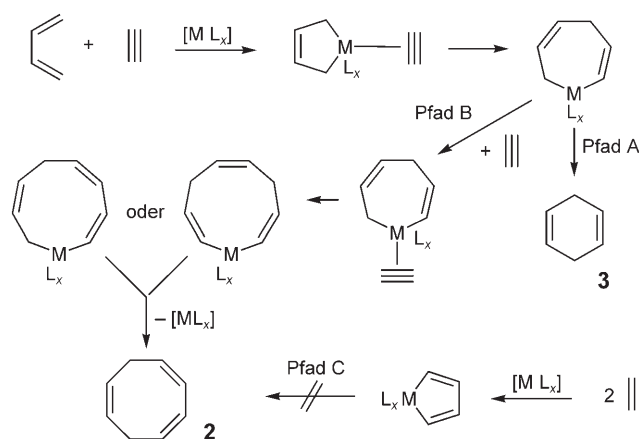
Gerhard Hilt* und Judith Janikowski

Die atomökonomische Synthese von carbocyclischen achtegliedrigen Ringen aus Doppel- und Dreifachbindungssystemen ist eine Domäne der Organometallkatalyse. Seit langem sind Cyclotetramerisierungen von Alkinen unter Nickelkatalyse^[1] sowie die Nickel- oder Eisen-vermittelte Dimerisierung von 1,3-Butadienen bekannt.^[2] Allerdings werden in diesen Fällen lediglich identische Edukte metallvermittelt cyclisiert. Eine milde, Cobalt-katalysierte Methode zum Aufbau achtegliedriger Ringe in einer intermolekularen Reaktion aus verschiedenen Bausteinen ist unseres Wissens nicht bekannt.^[3] Während Alkine Nickel-katalysiert cyclotetramerisieren, liefern sie bei Cobaltkatalyse vorzugsweise in einer [2+2+2]-Cyclotrimerisierung Benzolderivate^[4] und reagieren in Gegenwart von 1,3-Dienen in einer Diels-Alder-Reaktion zu 1,4-Cyclohexadienen.^[5] Die Bildung eines Achtringsystems als Nebenprodukt unter Cobaltkatalyse beobachteten wir vor einiger Zeit bei einer Untersuchung zur Cyclotrimerisierung von Alkinen in einem einzigen Fall (Schema 1). Dabei wurde das Achtringprodukt **1** neben dem Diels-Alder- und dem Cyclotrimerisierungsprodukt in 31 % Ausbeute isoliert.^[6]



Schema 1. Produkte der Cobalt-katalysierten Umsetzung von Phenylacetylen mit Isopren.

Voraussetzung für die Bildung eines Achtringsystems **2** ist ein niedervalenter Metallkomplex (Schema 2) mit freien Koordinationsstellen für die Anlagerung und Aktivierung der Edukte. Für den Fall, dass die reduktive Eliminierung zum sechsgliedrigen 1,4-Cyclohexadien (**3**) langsam abläuft (Pfad A), kann es zu einer Koordinierung und Insertion eines



Schema 2. Metallkatalysierte Reaktionswege zu 1,4-Cyclohexadien (**3**) und 1,3,6-Cyclooctatrien (**2**).

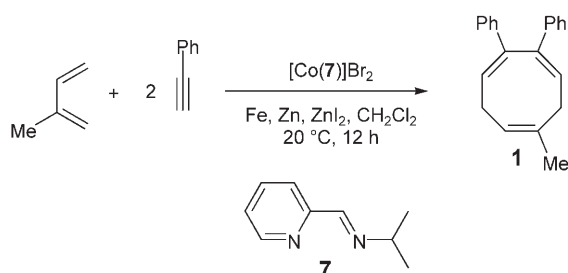
weiteren Alkins (Pfad B) und einer reduktiven Eliminierung zum achtegliedrigen 1,3,6-Cyclooctatrien (**2**) kommen. Im Gegensatz dazu kann die Bildung der Achtringprodukte bei der Verwendung unsymmetrischer Alkine nicht aus dem Cobaltacyclopentadienyl-Intermediat (Pfad C) erklärt werden, da eine dazu nötige 3,4-disubstituierte Zwischenstufe aus energetischen Gründen unwahrscheinlich ist.^[4] Da zudem bei der Achtringsynthese unter optimierten Bedingungen nur sehr geringe Mengen an Cyclotrimerisierungsprodukt detektiert werden, kann der Reaktionsweg über Cobaltacyclopentadiene (Pfad C) zur Bildung der Achtringprodukte nahezu ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich des Einflusses der Donorliganden auf die Chemoselektivität der Cobaltkomplexe gilt Folgendes: Bei der Verwendung von Cobalt-Phosphan-Komplexen ist Reaktionspfad A zu **3** deutlich bevorzugt, und es werden keine Achtringsysteme vom Typ **2** detektiert.^[5] Aliphatisch substituierte Cobalt-Diimin-Komplexe bewirken in Abwesenheit eines 1,3-Diens eine schnelle Cyclotrimerisierung des Alkins.^[7] In Gegenwart eines 1,3-Diens ermöglichen Pyridin-Imin-Liganden mit aromatischen Imin-Substituenten die regioselektive Diels-Alder-Reaktion.^[8] Erst mit einem aliphatischen statt des aromatischen Substituenten im Imin-Teil des Liganden (**7**, Schema 3) wird die reduktive Eliminierung so langsam, dass ein weiteres Alkinmolekül koordinieren, inserieren und letztlich durch reduktive Eliminierung zum Achtring **1** über Reaktionspfad B (Schema 2) führen kann. Bei der Bildung der achtegliedrigen [4+2+2]-Cyclisierungsprodukte aus Alkinen und 1,3-Dienen sind einige Punkte besonders bemerkenswert:

1. Das Alkin muss nicht in großem Überschuss zugegeben werden.

[*] Prof. Dr. G. Hilt, J. Janikowski
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. Intermolekulare Cobalt-katalysierte [4+2+2]-Cycloaddition.

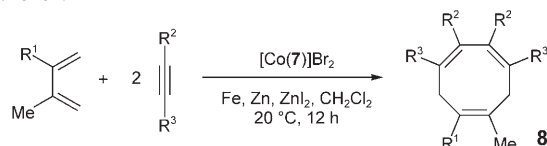
- Die Produkte werden regioselektiv gebildet, wobei die Reste aus dem Alkin (Ph, Schema 3) oft in einer 1,2-Relation zueinander stehen.
- Die Zugabe von Eisenpulver führt zu weniger Nebenprodukten und erhöht den Anteil an gewünschtem Acht-ringprodukt.

Als Nebenprodukte werden durch Diels-Alder-Reaktion in vielen Fällen die entsprechenden Dihydroarene gebildet. Diese Produkte lassen sich jedoch recht leicht durch säulen-chromatographische Reinigung abtrennen.

Die Rolle des Eisenpulvers ist derzeit unklar, fest steht jedoch, dass sich der Zusatz von 10 Mol-% Eisenpulver sehr positiv auf die Chemoselektivität (Reaktionspfad B wird bevorzugt) und die Reinheit der Produkte auswirkt. Die präparativen Ergebnisse zur Cobalt-katalysierten intermolekularen und atomökonomischen Achtringsynthese aus 1,3-Dienen und Alkinen mit endständigen oder inneren Dreifachbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Ausbeute am Achtringprodukt **1** aus Phenylacetylen und Isopren konnte von 31 % bei seinem ersten Auftreten^[6] auf 65 % gesteigert werden, wohingegen das Produkt **8a** aus

Tabelle 1: Ergebnisse der Cobalt-katalysierten Synthese von 1,3,6-Cyclooctatrienen.



Nr.	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute
1	H	Ph	H	1	65 %
2	H	2-Thienyl	H	8a	40 %
3	H	<i>n</i> Bu	H	8b	17 %
4	H	CH ₂ OBn	H	8c	50 %
5	H	CH ₂ OAc	H	8d	63 % ^[a]
6	H	CH ₂ CH(OAc)Me	H	8e	56 % ^[b]
7	H	CH ₂ SO ₂ Ph	H	8f	28 %
8	H	CO ₂ Me	H	8g	78 %
9	Me	CO ₂ Me	H	8h	88 %
10	Me	CH ₂ OAc	H	8i	43 % ^[c]
11	H	CO ₂ Et	Me	8j	29 %
12	Me	CO ₂ Me	Me	8k	49 %

[a] Das Produkt besteht zu 80 % aus **8e** und zu 20 % aus dem regioisomeren Derivat 1,3-Bis(2-acetoxypropyl)-6-methylcycloocta-1,3,6-trien.

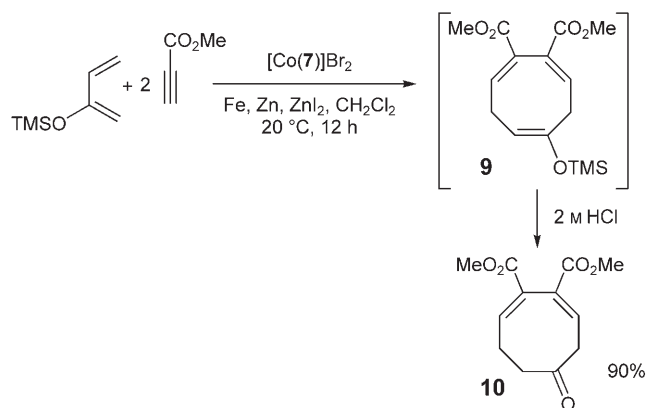
[b] Das Produkt wird als racemisches Gemisch erhalten. [c] Das Produkt besteht zu 80 % aus **8i** und zu 20 % aus dem regioisomeren Derivat 1,3-Bis(2-acetoxypropyl)-6,7-dimethylcycloocta-1,3,6-trien.

2-Ethynylthiophen aufgrund der desaktivierenden Wirkung der Schwefelatome^[9] nur in 40 % Ausbeute erhalten werden konnte. Beim reinen Kohlenwasserstoff **8b**, der aus 1-Hexin und Isopren entsteht, sank erstaunlicherweise die Ausbeute auf 17 %, wohingegen Sauerstoff-funktionalisierten Alkine zu besseren Ausbeuten führten (63 %, **8d**). Mit Phenylpropynylsulfon ergab sich eine geringere Ausbeuten von 28 % – in Einklang mit den Befunden bei der Cobalt-katalysierten Diels-Alder-Reaktion dieses Edukts.^[9] Im Fall eines akzeptorsubstituierten Alkins (Nr. 8 in Tabelle 1) findet man eine deutliche Steigerung der Ausbeute (78 %, **8g**). Noch höher ist erstaunlicherweise die Ausbeute, wenn dieses Alkin statt mit Isopren mit dem sterisch anspruchsvolleren, aber elektronenreicheren 2,3-Dimethyl-1,3-butadien umgesetzt wird (88 %, **8h**). Diese Ergebnisse deuten an, dass zum einen das Alkin akzeptorsubstituiert und zum anderen das 1,3-Dien möglichst elektronenreich sein sollte, um gute Ausbeuten zu erhalten.

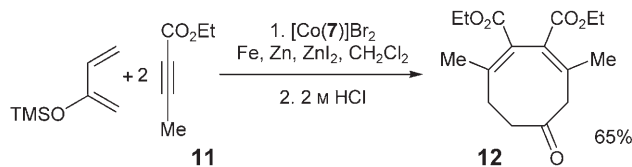
Bei Alkinen mit innerer Dreifachbindung (Nr. 11, 12 in Tabelle 1) findet man zwar für das pentasubstituierte Produkt eine geringere Ausbeute (29 %, **8j**), jedoch wirkt sich auch hier der elektronische Effekt von 2,3-Dimethyl-1,3-butadien deutlich positiv auf die Ausbeute aus, sodass immerhin 49 % des hexasubstituierten Produkts **8k** isoliert werden konnten. Es zeigt sich demnach, dass akzeptorsubstituierte Alkine mit innerer Dreifachbindung und disubstituierte 1,3-Diene umgesetzt werden können.

Konsequenterweise sollte die Cobalt-katalysierte Umsetzung eines akzeptorsubstituierten terminalen Alkins mit einem elektronenreichen 1,3-Dien zu guten Ergebnissen führen. Daher wurde Acetylen-carbonsäuremethylester mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien umgesetzt (Schema 4). Das Intermediat **9** wurde vor der säulenchromatographischen Reinigung durch 2 M HCl hydrolysiert und das entsprechende Cyclooctadienon **10** in hervorragenden 90 % Ausbeute isoliert.

Analog lässt sich auch ein akzeptorsubstituiertes Alkin mit innerer Dreifachbindung (**11**) mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien umsetzen (Schema 5), und man erhält in einem Syntheseschritt aus zwei recht einfachen, kommerziell erhältlichen Edukten in guter Ausbeute (65 %) ein Cyclooctadienon mit hoher funktioneller Dichte (**12**).



Schema 4. Cobalt-katalysierte Synthese eines Cycloocta-3,5-dienons. TMS = Trimethylsilyl.



Schema 5. Cobalt-katalysierte Synthese eines tetrasubstituierten Cyclo-octa-3,5-dienons.

Der hier vorgestellte neue Cobalt-katalysierte Reaktionspfad verknüpft Alkine und 1,3-Diene auf bisher unbekannte Weise zu komplexen Achtringsystemen, die eine hohe funktionelle Dichte aufweisen. Die Parameter, die zu guten Ausbeuten führen, konnten ermittelt werden, sodass eine weitere atomökonomische Methode zur Verfügung steht, um durch intermolekulare Reaktion ungesättigte Ringsysteme mittlerer Größe zu synthetisieren.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur Cobalt-katalysierten [4+2+2]-Cycloaddition (Tabelle 1, Nr. 1): [Co(7)]Br₂ (37 mg, 0.1 mmol, 5.0 Mol-%), Zinkiodid (64 mg, 0.2 mmol, 10.0 Mol-%) Zinkpulver (13 mg, 0.2 mmol, 10.0 Mol-%) und Eisenpulver (11 mg, 0.2 mmol, 10.0 Mol-%) wurden in wasserfreiem Dichlormethan (1 mL) unter Stickstoff zusammengegeben. Danach wurden Isopren (136 mg, 2.0 mmol) und Phenylacetylen (204 mg, 2.0 mmol) zugegeben, und die Suspension wurde 16 h gerührt (bei anderen Edukten war bis zum vollständigen Umsatz nach GC-Kontrolle teilweise längeres Rühren erforderlich). Anschließend wurde sie über wenig Kieselgel filtriert (Eluent: Diethylether), das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: Pentan/CH₂Cl₂ 100:1). Das Produkt **8a** wurde als farbloses Öl (177 mg, 0.65 mmol, 65 %) erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten^[6] überein.

Eingegangen am 10. Januar 2008,
veränderte Fassung am 16. April 2008
Online veröffentlicht am 5. Juni 2008

Stichwörter: Alkine · Cobalt · Cycloadditionen · Mittlere Ringe · Regioselektivität

- [1] W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1; P. W. Jolly in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, London, **1982**, S. 649; H. tom Dieck, M. Svoboda, J. Kopf, *Z. Naturforsch. B* **1978**, 33, 1381; R. Diercks, L. Stamp, H. tom Dieck, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1913; D. Walther, D. Braun, W. Schulz, U. Rosenthal, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1989**, 577, 270; T. R. Boussie, A. Streitwieser, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2377; G. Wilke, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 677.
- [2] H. tom Dieck, R. Diercks, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 778; H. W. B. Reed, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1931; W. Brenner, P. Heimbach, H. Hey, E. W. Müller, G. Wilke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 727, 161; A. Tenaglia, P. Brun, B. Waegell, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 343; P. Brun, A. Tenaglia, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 385; H. tom Dieck, J. Dietrich, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 694; M. Mallien, E. T. K. Haupt, H. tom Dieck, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1062; K.-U. Baldenius, H. tom

- Dieck, W. A. König, D. Icheln, T. Runge, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 305; P. A. Wender, N. C. Ihle, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4678; P. A. Wender, M. L. Snapper, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2221; P. A. Wender, N. C. Ihle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2451; P. A. Wender, M. J. Tebbe, *Synthesis* **1991**, 1089.
- [3] Für die Synthese von Achtringsystemen siehe: N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5757; S. M. Sieburth, N. T. Cunard, *Tetrahedron* **1996**, 52, 6251; G. Mehta, V. Singh, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 881. Übersichten über [4+4]-Cycloadditionen: S. M. Sieburth, N. T. Cunard, *Tetrahedron* **1996**, 52, 6251; J. H. Rigby in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, Kap. 5.2, S. 617; P. A. Wender, J. M. Nuss, D. B. Smith, A. Suarez-Sobrinio, J. Vagberg, D. Decosta, J. Bordner, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4908; M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *Synlett* **1999**, 951. [6+2]-Cycloadditionen: J. H. Rigby, *Org. React.* **1997**, 49, 336; J. H. Rigby, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4521; P. A. Wender, A. G. Correa, Y. Sato, R. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7815; M. Achard, A. Tenaglia, G. Buono, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2353; M. Achard, M. Mosrin, A. Tenaglia, G. Buono, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2907. [4+2+2]-Cycloadditionen: P. A. Evans, J. E. Robinson, E. W. Baum, A. N. Fazal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8782; S. R. Gilbertson, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8784; J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2841; P. A. Evans, E. W. Baum, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11150; P. A. Evans, E. W. Baum, A. N. Fazal, M. Pink, *Chem. Commun.* **2005**, 63; M.-H. Baik, E. W. Baum, M. C. Burland, P. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1602; M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2166; S. I. Lee, S. Y. Park, Y. K. Chung, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2531; B. DeBoef, W. R. Counts, S. R. Gilbertson, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 799. Für eine Palladium-katalysierte Cyclisierungskaskade siehe: P. H. Lee, K. Lee, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3253.
- [4] Übersichten zu Cobalt-katalysierten Cycloadditionen: I. Omae, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 318; M. Malacria, C. Aubert, J. L. Renaud in *Science of Synthesis: Methods of Molecular Transformations (Houben-Weyl)* 4. Aufl. 1952-, Bd. 1 (Hrsg.: M. Lautens, B. M. Trost), Thieme, Stuttgart, **2001**, S. 439; S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901; I. Ojima, M. Tzamaridouaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 635; M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49; D. B. Grotjahn in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, L. Hegedus), Pergamon Press, Oxford, **1995**, S. 741; N. E. Schore in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 1129; K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539.
- [5] Leitzitate: G. Hilt, K. I. Smolko, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2795; G. Hilt, W. Hess, K. Harms, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3287.
- [6] G. Hilt, W. Hess, T. Vogler, C. Hengst, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5170.
- [7] L. Doszczak, P. Fey, R. Tacke, *Synlett* **2007**, 753; H. T. Chang, M. Jeganmohan, C. H. Cheng, *Org. Lett.* **2007**, 9, 505; N. Saino, F. Amemiya, E. Tanabe, K. Kase, S. Okamoto, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1439; G. Hilt, T. Vogler, W. Hess, F. Galbiati, *Chem. Commun.* **2005**, 1474; M. S. Wu, M. Shanmugasundaram, C. H. Cheng, *Chem. Commun.* **2003**, 718; L. Yong, H. Butenschön, *Chem. Commun.* **2002**, 2852; T. Sugihara, A. Wakabayashi, Y. Nagai, H. Takao, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Chem. Commun.* **2002**, 576; M. S. Sigman, A. W. Fatland, B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5130.
- [8] G. Hilt, J. Janikowski, W. Hess, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5204.
- [9] G. Hilt, S. Lüers, K. Harms, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 624.