

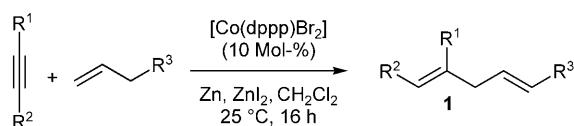
Cobalt-katalysierte [2+2]-Cycloaddition**

Jonas Treutwein und Gerhard Hilt*

Professor Reinhard W. Hoffmann zum 75. Geburtstag gewidmet

Die Synthese carbocyclischer Vierringe durch Cycloadditionsreaktionen wird durch photochemische Umsetzungen von Alkenen zu Cyclobutanen sowie durch thermische [2+2]-Cycloadditionen von Akzeptor-substituierten Alkinen mit Alkenen zu Cyclobutenen ermöglicht.^[1] Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen nicht-aktivierter Substrate, die thermisch nur unter drastischen Bedingungen ablaufen, werden vornehmlich durch Ruthenium-^[2] und Rhodium-Komplexe^[3] oder neuerdings auch durch Cobalt- und Nickel-Katalysatoren ermöglicht.^[4]

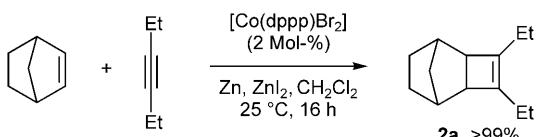
Vor einiger Zeit berichteten wir über die Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion von internen Alkinen und terminalen Alkenen zu 1,4-Dienen (**1**, Schema 1).^[5] Wahrscheinlich



Schema 1. Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

koordinieren beide Substrate an den niedervalenten Cobalt-Katalysator und bilden einen Cobaltacyclus, der die neue C-C-Bindung bildet. Anschließende β -Hydrid-Eliminierung und reduktive Eliminierung ergeben das Produkt **1**.^[6]

Allerdings zeigte sich, dass interne, gespannte Alkene, wie Norbornen, mit internen Alkinen, vermittelt durch einen Cobalt-Diphosphin-Komplex, mit hoher Chemospezifität in quantitativer Ausbeute ein Cyclobuten-Derivat (**2a**) bilden (Schema 2).



Schema 2. Kobalt-katalysierte [2+2]-Cycloaddition zwischen Norbornen und 3-Hexin.

Lediglich für Ruthenium- oder Rhodium-Komplexe ist die übergangsmetallkatalysierte [2+2]-Cycloaddition mit Norbornen bereits beschrieben und in der Synthese eingesetzt worden.^[2,3] Erst die bahnbrechenden Arbeiten von Cheng et al.^[4] ermöglichen den Einsatz eines sehr einfachen Cobalt-Komplexes, $[\text{CoI}_2(\text{PPh}_3)_2]$, unter Zusatz von weiteren Äquivalenten des freien Liganden (PPh_3) unter reduktiven Bedingungen (Zn-Pulver) in [2+2]-Cycloadditionen.^[4] Jedoch beschränken sich diese Cobalt-katalysierten Umsetzungen, die etwas drastischere Reaktionsbedingungen erfordern (Toluol, 90 °C) und mit einem bis zu zehnfachen Alkin-Überschuss durchgeführt werden, unseres Wissens auf 7-Oxabicyclo[2.2.0]heptene als Substrate. Weiterhin ist anzumerken, dass im Unterschied zur Reaktion von Cheng et al. die Nebenreaktion der Norbornen-Dimerisierung bei unserem Co(dppp)-Katalysator nicht beobachtet wird und die Zugabe weiterer Phosphin-Liganden, wie beim Cheng-Katalysatorsystem ($[\text{CoI}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{PPh}_3/\text{Zn}$) nötig, nicht erforderlich ist.

Im Unterschied zu vielen anderen übergangsmetallkatalysierten [2+2]-Cycloadditionen benötigt das Co(dppp)-Katalysatorsystem keinen deutlichen Überschuss einer der beiden Komponenten. Vielmehr können die Ausgangsverbindungen oftmals im Verhältnis 1:1 eingesetzt werden, was die Aufreinigung der Produkte deutlich einfacher gestaltet.^[7] Häufig ist nicht einmal eine aufwendige säulenchromatographische Reinigung nach der Umsetzung notwendig, da die Produkte vom Typ **2** nach Filtration über wenig Kieselgel – zur Abtrennung der (an)organischen Katalysatorkomponenten – analysenrein erhalten werden. Zudem ist der von uns verwendete Cobalt-Katalysator deutlich kostengünstiger als die bisher verwendeten Ruthenium- und Rhodium-Katalysatoren, und er erweitert signifikant das Substratspektrum der Cobalt-katalysierten [2+2]-Cycloaddition. Die Ergebnisse der Umsetzungen unter Verwendung von 2 bis 10 Mol-% des Co(dppp)-Katalysators mit Norbornen-Derivaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Umsetzungen von symmetrischen internen Alkinen mit Norbornen (Tabelle 1, Nr. 1–3) liefern in quantitativen Ausbeuten die gewünschten [2+2]-Cycloadditionsprodukte. 1-Phenylalkine liefern ebenfalls in quantitativen Ausbeuten die gewünschten Produkte (Nr. 4 und 5), wohingegen bei der Umsetzung von 2-Butinsäureethylester mit Norbornen (Nr. 6) neben dem gewünschten Cyclobuten-Derivat **2f**, das in einer akzeptablen Ausbeute von 51 % erhalten wird, zusätzlich noch ein 1:2-Addukt (Alken/Alkin) in geringen Mengen (18 % nach GC/MS-Analyse) gebildet wird. Auch 1-substituierte Bicyclo[2.2.0]hept-3-ene liefern in guten bis sehr guten Ausbeuten [2+2]-Cycloadditionsprodukte **2k–n** (Nr. 11–14). Diese Ausgangsverbindungen wurden in einigen

[*] J. Treutwein, Prof. Dr. G. Hilt

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.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200801778> zu finden.

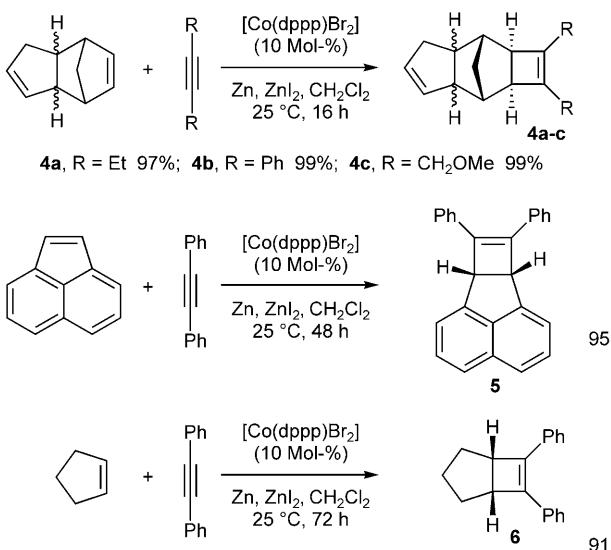
Tabelle 1: Ergebnisse der Cobalt-katalysierten [2+2]-Cycloadditionen.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produkt (2)	Ausb. [%]
1	H	H	Et	Et		> 99 ^[a]
2	H	H	Ph	Ph		> 99
3	H	H	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe		98 ^[b,c]
4	H	H	Me	Ph		> 99
5	H	H	nBu	Ph		> 99
6	H	H	Me	CO ₂ Et		51
7	H	CO ₂ Me	Et	Et		91 ^[b]
8	H	CO ₂ Me	Ph	Ph		99 ^[b]
9		C ₂ O ₃	Ph	Ph		95 ^[b,d]
10		C ₂ O ₃	Me	Ph		95 ^[b,d]
11	H	Ac	Et	Et		84 ^[b]
12	H	Ac	Ph	Ph		84 ^[b]
13	H	CHO	Et	Et		90 ^[b,e]
14	H	CHO	Ph	Ph		94 ^[b]

[a] Reaktionen wurden mit 2 Mol-% [Co(dppp)Br₂] durchgeführt. [b] Reaktionen wurden mit 10 Mol-% [Co(dppp)Br₂] durchgeführt. [c] 2 Äquivalente des Alkinen wurden eingesetzt. Als Nebenprodukt wurde das entsprechende Cyclotrimerisierungsprodukt gebildet, das durch einfache Filtration über wenig Kieselgel abgetrennt werden kann (Pantan/MTBE 10:1). [d] Signifikante Ausbeuteverluste können bei der säulenchromatographischen Reinigung auftreten. [e] Das Produkt enthält zusätzlich noch 3–4 % des nicht umgesetzten Aldehyds, die durch säulenchromatographische Reinigung nicht abgetrennt werden konnten.

Fällen als *endo/exo*-Gemische eingesetzt, woraufhin auch die [2+2]-Cycloadditionsprodukte als *endo/exo*-Gemische in unverändertem Verhältnis erhalten wurden.^[8] Beim Einsatz von terminalen Alkinen konnte mittels GC/MS-Analyse das Produkt nur in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden, da außer den gewünschten [2+2]-Cycloadditionsprodukten bevorzugt die Produkte der Alkin-Cyclotrimerisierung gebildet werden.

Es ist anzunehmen, dass bei der Umsetzung die Substrate zunächst am Cobalt-Zentrum koordinieren und dann durch oxidative Addition ein Cobaltacyclopenten-Intermediat gebildet wird. Eine β -Hydrid-Eliminierung zu einem Alder-En-Produkt ist aufgrund der Bredt'schen Regel nicht möglich. Daher wird durch reduktive Eliminierung des $[\text{Co}(\text{dppp})\text{Br}_2]$ -Fragments aus dem Cobaltacyclopenten **3** das Produkt generiert und der aktive Katalysator zurückgebildet (Schema 3). Ein weiterer Einschub eines Alkins im Sinne



Schema 4. Umsetzungen mit tricyclischen Alkenen und Cyclopenten.

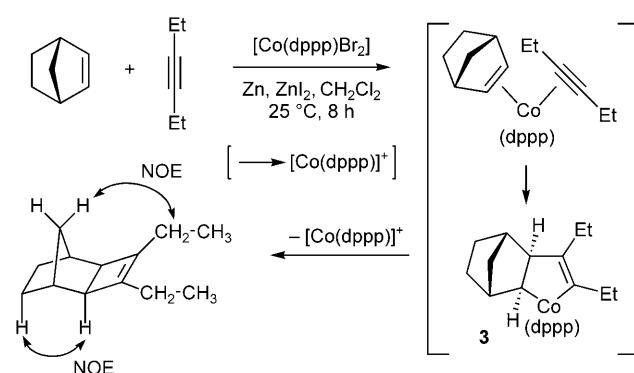
einer die Konjugation mit dem aromatischen System ausgeprägter ist und zum anderen die Ringspannung im Phenanthren geringer ist.

Bisher sind keine Cobalt-katalysierten [2+2]-Cycloadditionen mit Alkinen bekannt, in denen Cyclopenten als Ausgangsverbindung eingesetzt werden kann.^[9] Im Cyclopentadien-Dimer ist zwar ein Cyclopentenring als Substruktur vorhanden, die darin befindliche Doppelbindung reagiert aber nicht mit Tolan, vielmehr wird selektiv die gespanntere Doppelbindung umgesetzt. Umso größer war die Überraschung, als wir in einer Kontrollreaktion feststellten, dass Cyclopenten zwar langsam, aber doch nahezu quantitativ zum bicyclischen Produkt **6** abreagierte. Diese Umsetzung ist die erste uns bekannte, hoch effiziente übergangsmetallkatalysierte [2+2]-Cycloaddition mit neutralem Elektronenbedarf, die mit nicht bicyclischen, wenig gespannten Alkenen durchgeführt wurde. Selbstverständlich ist auch hier eine der Voraussetzungen für das Gelingen der Reaktion, dass die konkurrierende Trimerisierung des Alkins relativ langsam abläuft. Im Fall von Tolan ist dies für den $[\text{CoBr}_2(\text{dppp})]$ -Katalysator gegeben.

Zusammenfassend wird eine intermolekulare atomökonomische Cobalt-katalysierte [2+2]-Cycloaddition vorgestellt, die das Substratspektrum der wenigen bisher beschriebenen Cobalt-katalysierten Umsetzungen dieser Art deutlich erweitert. Neben diversen Norbornen-Derivaten konnte auch Acenaphthylen und selbst Cyclopenten in exzellenter Ausbeute und exzellenter *exo*-Selektivität mit internen Alkinen zu den gewünschten Cyclobutenprodukten umgesetzt werden.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift zur intermolekularen Cobalt-katalysierten [2+2]-Cycloaddition (Tabelle 1, Nr. 1): $[\text{Co}(\text{dppp})\text{Br}_2]$ (32 mg, 0.05 mmol, 5 Mol-%), Zinkiodid (32 mg, 0.10 mmol, 10 Mol-%) und Zink-Pulver (6.5 mg, 0.10 mmol, 10 Mol-%) werden in wasserfreiem Dichlormethan (1 mL) unter Stickstoffatmosphäre zusammengege-



Schema 3. Postulierter Mechanismus der Cobalt-katalysierten [2+2]-Cycloaddition.

einer [2+2+2]-Cycloaddition konnte nicht durch GC/GC-MS-Analyse detektiert werden. Lediglich bei der Reaktion zwischen Norbornen und 2-Butinsäureethylester konnte ein solches 2:1-Addukt einer formalen [2+2+2]-Cycloaddition durch GC/MS-Analyse detektiert werden, es ließ sich aber nicht in analysenreiner Form und in nennbaren Mengen isolieren.

Die relative *exo*-Konfiguration des Cyclobutenrings konnte durch zweidimensionale NMR-Spektroskopie ermittelt werden, da deutliche NOE-Kontakte zwischen den beiden pseudo-axialen H-Atomen im Norbornen-Gerüst und den CH_2 -Gruppen der Ethylreste mit einem der beiden Brücken-H-Atome detektiert werden konnten (Schema 3). Das Cyclopentadien-Dimer konnte mit diversen internen Alkinen umgesetzt werden, wobei lediglich die gespanntere der beiden Doppelbindungen chemoselektiv angegriffen wird (Schema 4). So werden aus dem Cyclopentadien-Dimer und internen Alkinen die Produkte **4a-c** in sehr guten Ausbeuten von 97–99 % generiert.

Erstaunlicherweise reagiert Acenaphthylen mit Tolan in sehr guten Ausbeuten, wobei das erwartete Cyclobuten-Derivat **5** in exzellenter Ausbeute von 95 % isoliert wird (Schema 4). Anders als Acenaphthylen reagiert Phenanthren mit Tolan nicht zum gewünschten Additionsprodukt, da zum

ben. Danach werden Norbornen (94 mg, 1.00 mmol) und 3-Hexin (114 μ L, 1.00 mmol) zugegeben, und die Suspension wird bis zu 16 h oder bis zum vollständigen Umsatz der Substrate (GC-Kontrolle) gerührt. Danach wird die Suspension über wenig Kieselgel (Eluent: Pentan) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **2a** wird als farbloses Öl (176 mg, 1.00 mmol, >99%) erhalten. 1 H-NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 2.23 (s, 2H), 2.02–1.93 (m, 6H), 1.54–1.49 (m, 2H), 1.41 (br. s, 1H), 1.02–0.95 (m, 8H), 0.91–0.88 ppm (m, 1H). 13 C-NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 141.7, 47.2, 34.3, 30.5, 28.5, 20.5, 12.4 ppm. IR: $\tilde{\nu}$ = 2947, 2870, 2839, 1670, 1458, 1374, 1318, 1296, 1246, 1177, 1110, 1052, 952, 925, 910 cm^{-1} . MS (EI): 176 (M^+ , 8), 161 (5), 147 (24), 135 (100), 128 (5), 119 (45), 107 (31), 91 (38), 79 (40), 67 (12), 51 (5). HRMS (EI) (m/z): ber. 176.1565; gef. 176.1578. Die Stereoisomerie wurde anhand von NOE-Kontakten zwischen den axialen H-Atomen des Bicyclo[4.2.1.0^{2,5}]heptengerüstes ermittelt (nur *exo*).

Eingegangen am 16. April 2008

Stichwörter: Alkene · Alkine · Cobalt · Cycloadditionen

- [1] Wesentliche Veröffentlichungen: Y. Takenaka, H. Ito, M. Hasegawa, K. Iguchi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3380; N. P. Tsvetkov, A. B. Koldobskii, V. N. Kalinin, *Dokl. Chem.* **2005**, 404, 174, zit. Lit.
- [2] A. Tenaglia, S. Marc, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1397; R. R. Burton, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7333; K. Villeneuve, N. Riddell, W. Tam, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3823; N. Riddell, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1934; P. Liu, R. W. Jordan, S. P. Kibbee, J. D. Goddard, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3793; N. Riddell, K. Villeneuve, W. Tam, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3681; F. M. Pfeffer, T. Gunnlaugsson, P. Jensen, P. E. Kruger, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5357; K. Villeneuve, W. Tam, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 610; A. Tenaglia, L. Giordano, *Synlett* **2003**, 2333; K. Villeneuve, R. W. Jordan, W. Tam, *Synlett* **2003**, 2123; P.

Alvarez, J. Gimeno, E. Lastra, S. Garzía-Granda, J. F. van der Maelen, M. Bassetti, *Organometallics* **2001**, 20, 3762; R. W. Jordan, W. Tam, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3031; T.-a. Mitsudo, H. Naruse, T. Kondo, Y. Ozaki, Y. Watanabe, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 580; R. N. Warrener, G. Abbenante, R. G. Solomon, R. A. Russell, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7639.

- [3] T. Shibata, K. Takami, A. Kawachi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1343.
- [4] D. K. Rayabarapu, C.-H. Cheng, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 971; K. C. Chao, D. K. Rayabarapu, C.-C. Wang, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8804; zu einer führenden Studie zu Nickel-katalysierten [2+2]-Cycloadditionen, siehe: D. J. Huang, L. P. Li, D. K. Rayabarapu, T. Sambaiah, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3706.
- [5] G. Hilt, J. Treutwein, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8653; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8500.
- [6] Führende Studien: B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. D. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6630; 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. Machacek, M. J. Schnaderbeck, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1761; B. M. Trost, J. A. Martinez, R. J. Kulawiec, A. F. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10402.
- [7] Als alternativer Reaktionspfad wird die relativ langsame Cyclotrimerisierung der internen Alkine beobachtet. Durch einen mäßigen Überschuss an Alkin (1,4-Dimethoxy-2-butin) kann der vollständige Umsatz der Alkene erzwungen werden, und die Abtrennung des Cyclotrimerisierungsnabenprodukts gelingt durch einfache Filtration über wenig Kieselgel.
- [8] Offensichtlich werden bei der Cobalt-katalysierten [2+2]-Cycloaddition lediglich die *exo*-Produkte bezüglich des Cyclobutengrings gebildet. Dies wurde durch NMR- und Röntgenstrukturanalysen bestätigt.
- [9] Zur Eisen-katalysierten [2+2]-Cycloaddition einfacher Alkene, siehe: M. Rosenblum, D. Scheck, *Organometallics* **1982**, 1, 397.