

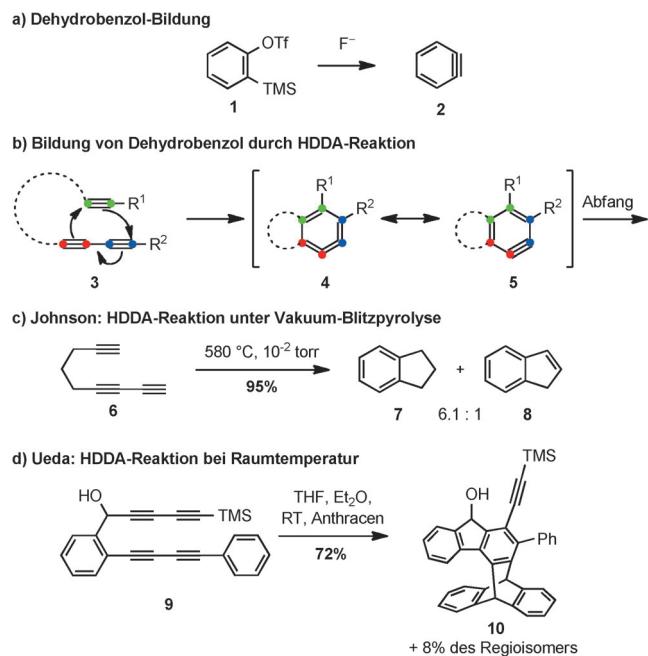
# Die Hexadehydro-Diels-Alder-Reaktion: Ein Meilenstein der Arinchemie

Catherine Holden (née Hall) und Michael F. Greaney\*

Arine · Cycloadditionen · Diels-Alder-Reaktionen · Reaktive Zwischenstufen

Arine sind eine wichtige Quelle für die Entdeckung neuer Reaktionen und für theoretische Einblicke in die Arenchemie. Speziell über die letzten Jahre ist dies nicht zuletzt der außergewöhnlichen Vielseitigkeit von 2-(Trimethylsilyl)phenyltriflaten (**1**) als Vorstufen für *ortho*-Dehydrobenzole zu verdanken.<sup>[1]</sup> Diese Verbindungen reagieren unter milden Bedingungen und haben die Bandbreite der Arinchemie sowohl bei klassischen Transformationen (wie nukleophilen Additionen und pericyclischen Reaktionen) als auch bei neueren Strategien wie  $\sigma$ -Insertionen und übergangsmetallkatalysierten Prozessen enorm erweitert. So wie alle bisherigen Ansätze zur Herstellung von *ortho*-Dehydrobenzolen erfordert die Umsetzung von **1** die Eliminierung zweier benachbarter Gruppen aus einem Aren. In einem neuen Ansatz beschreiben nun Arbeiten der Gruppen von Hoye und Lee die Verwendung intramolekularer Cycloadditionen von Triinen **3** zur Synthese von Dehydrobenzolen (Schema 1).<sup>[2,3]</sup> Das Zustandekommen dieser Transformation (von Hoye in Anlehnung an andere pericyclische Dehydro-Reaktionen „Hexadehydro-Diels-Alder“- bzw. HDDA-Reaktionen genannt) wirkt auf den ersten Blick vielleicht überraschend, da die Resonanzstruktur **4**, die sich direkt aus der [4+2]-Cycloaddition der Komponenten ableitet, nur selten gezeichnet wird. Die so erhaltenen *ortho*-Dehydrobenzol-Zwischenstufen können durch eine Vielzahl von inter- und intramolekularen Transformationen abgefangen werden und erlauben so neue Ansätze zur Herstellung benzoider Strukturmotive.

Die Ursprünge der HDDA-Reaktion gehen auf zwei unabhängige Arbeiten der Gruppen um Johnson und Ueda aus dem Jahr 1997 zurück.<sup>[4]</sup> Johnson und Mitarbeiter konnten Indan und Inden in kombinierter Ausbeute von 95% durch Vakuum-Blitzpyrolyse des einfachen Kohlenwasserstoffs 1,3,8-Nonatrien (**6**) isolieren (Schema 1c).<sup>[4a]</sup> Als plausibelster Mechanismus erschien die Bildung eines Arins unter [4+2]-Cycloaddition mit darauffolgender pyrolytischer Zersetzung.



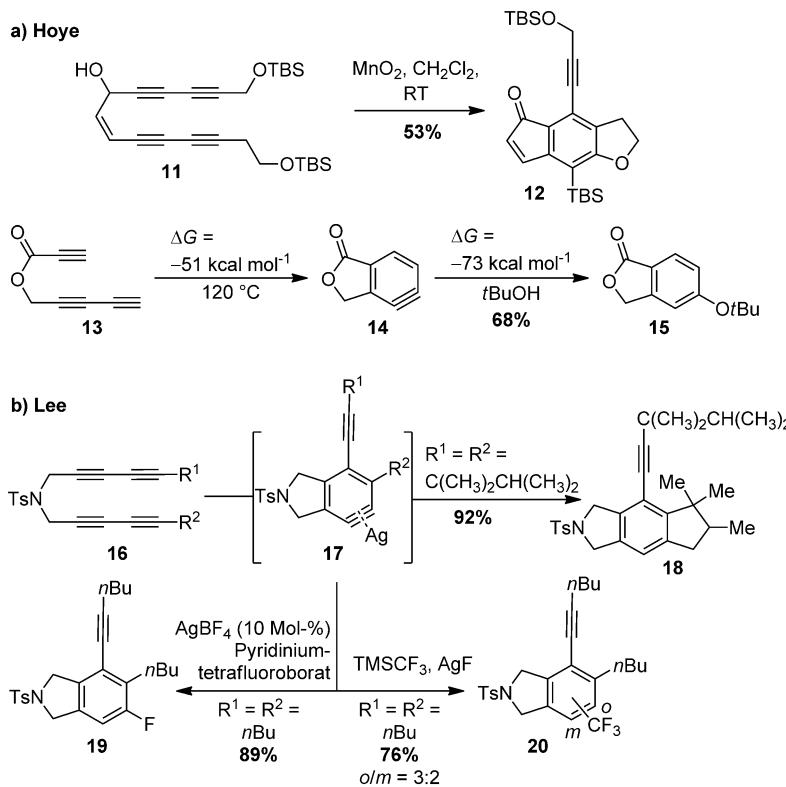
**Schema 1.** Bildung von *ortho*-Arinen a) aus der klassischen Triflat-Vorstufe **1** und b–d) durch die Hexadehydro-Diels-Alder(HDDA)-Reaktion. OTf = Trifluormethansulfonat, TMS = Trimethylsilyl.

Untersuchungen an deuterierten Substraten stützten diese Interpretation und schlossen [1,2]-Umlagerungen oder Bergman-Cyclisierungen als alternative Reaktionspfade aus. DFT-Rechnungen für die Cycloaddition von Ethin an Butadien legten nahe, dass die Bildung von Dehydrobenzol durch eine HDDA-Reaktion überraschend stark exotherm ist (mit  $-52 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) und eine große freie Aktivierungsenergie aufweist ( $37 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[4c]</sup>

Ueda und Mitarbeiter fanden, dass Tetraine wie **9** schon bei Raumtemperatur zu 5*H*-Fluorenol cyclisieren. Die *ortho*-Arin-Struktur der dabei durchlaufenen Zwischenstufe konnte durch intra- und intermolekulare Abfangreaktionen (z. B. unter Bildung von **10**) bestätigt werden.<sup>[4b]</sup> Darauf aufbauend konnten Ueda und Mitarbeiter das Synthesepotenzial der HDDA-Reaktion durch Entwicklung von intramolekularen Abfangstrategien mit Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoff-Nukleophilen ausbauen und Anwendungen für die Synthese

[\*] C. Holden (née Hall), Prof. M. F. Greaney  
School of Chemistry, University of Manchester  
Oxford Rd, Manchester, M13 9PL (Großbritannien)  
E-Mail: michael.greaney@manchester.ac.uk

© 2014 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



**Schema 2.** HDDA-Cycloaromatisierungen nach Hoye und Lee. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

helicaler Polymere sowie Untersuchungen der DNA-Spaltung durch *ortho*-Dehydrobenzol-Zwischenstufen demonstrieren.<sup>[5]</sup> Ähnlichkeiten mit der Bergman- und Myers-Saito-Cycloaromatisierung sind offensichtlich. Ferner beobachteten die Autoren eine DNA-Spaltung durch die HDDA-Reaktion, analog zu Endiin-*para*-dehydrobenzol-Prozessen.<sup>[5a,d]</sup>

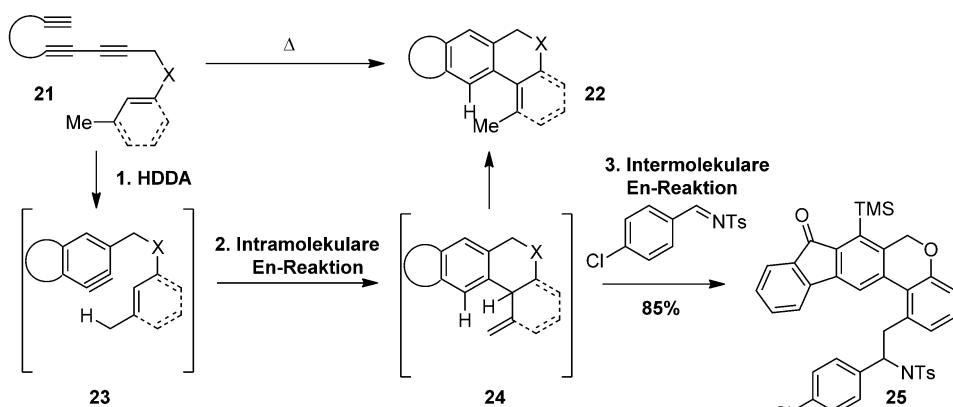
Trotz dieser beeindruckenden Vorstudien<sup>[6]</sup> wurde das ganze Potenzial der HDDA-Route zur Bildung von *ortho*-Arinen erst mit der Veröffentlichung der Arbeiten von Hoye und Mitarbeitern offen gelegt.<sup>[2]</sup> Die Autoren beobachteten eine unerwartete Cycloaromatisierung des Oxidationsprodukts des Tetraens **11**, das über eine *ortho*-Arin-Zwischenstufe und deren Afbangreaktion mittels Retro-Brook-Umlagerung des Silylethers zum Aren **12** führte (Schema 2a). Das bemerkenswerte Substratspektrum dieser Umsetzung ist der Tatsache zu verdanken, dass die Reaktionsbedingungen mit basenempfindlichen Funktionalitäten verträglich sind, was bei konventionellen Ansätzen zur Arinbildung ein Problem darstellt. So sind z. B. Silylgruppen mit Reagens **1** problematisch, und Ester sind inkompatibel mit Halogen-Metall-Austauschprozessen. Die Autoren fanden, dass elektronenziehende Gruppen das Diinophil aktivieren und beschrieben außerdem Ringgrößeneffekte sowie eine Vielzahl inter- und intramolekularer Afbangreaktionen. Die Beobachtung von HDDA- und Diels-Alder-Afbangreaktionen in  $\text{CHCl}_3$ , einem hervorragenden H-Atom-Donor, spricht für einen nicht-radikalischen Charakter der Cyclisierung. DFT-Studien der HDDA-Cyclisierung von **13** ergaben ein quantitativ ähnliches Reaktionsprofil wie in früheren Studien von Johnson be-

rechnet. Den Rechnungen zufolge ist die Bildung des Arin-Zwischenprodukts mit 51 kcal mol<sup>-1</sup> deutlich exotherm.

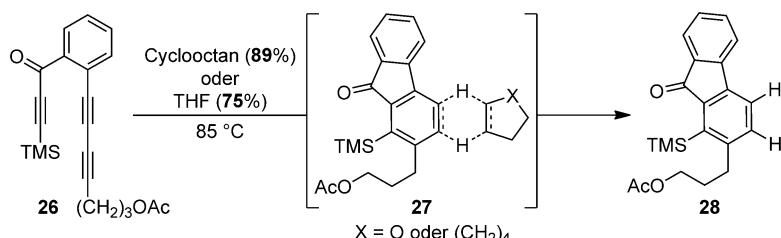
In weiteren Studien entdeckten Lee und Mitarbeiter ein HDDA-System basierend auf der silberkatalysierten Cycloaromatisierung des Tetrains **16**.<sup>[3]</sup> Die Afbangreaktion der Arin-Zwischenstufe war eine erstaunliche C(sp<sup>3</sup>)-H-Aktivierung unter Bildung polycyclischer Produkte wie **18**. Vermutlich bildet der Silberkatalysator ein metallstabilisiertes Arin **17** (ein „Dehydroisoindolin“),<sup>[7]</sup> das die C-H-Aktivierung von Alkanen ermöglicht (Schema 2b). Die Umsetzung wurde an einer Reihe von sekundären Alkan-C-H-Bindungen und Polyinen demonstriert, wobei *gem*-Dimethylsubstitution am Ringsystem **18** die Reaktion beschleunigte. Mechanistische Untersuchungen legen eine für Carbocyclisierungen ungewöhnliche konzertierte Addition der C-H-Bindung an das Arin-Intermediat nahe.

In der Folge wurden weitere Reaktionsschemata entwickelt, die sowohl die einzigartigen Reaktionsmöglichkeiten der Arin-Zwischenstufen als auch das Potenzial der HDDA-Reaktion für die Arensynthese aufzeigten.<sup>[8,9]</sup> Lee et al. beschrieben AgF-, AgCF<sub>3</sub>- und AgSCF<sub>3</sub>-vermittelte HDDA-Reaktionen, die unter direktem Einbau der fluorierten Geigenionen zu medizinisch und agrochemisch wichtigen Strukturmotiven führen.<sup>[9b]</sup> Herausragende Regioselektivitäten wurden für die Fluorierung beobachtet (Fluorid-Einbau *ortho* zur R<sup>2</sup>-Gruppe; Schema 2b); SCF<sub>3</sub>- und CF<sub>3</sub>-Gruppen resultieren jedoch in gemischten Produkten. Die elektronischen und sterischen Faktoren, die diese intermolekularen Afbangreaktionen speziell mit Stickstoff- und Sauerstoff-Nu-

a) Alder-En/HDDA-Kaskade



b) HDDA/Alkan-Entsättigung



**Schema 3.** Alder-En-Abfangreaktionen und Alkan-Entsättigung in HDDA-Reaktionen.

kleophilen steuern, wurden in einer neueren Arbeit von Lee et al. untersucht.<sup>[9c]</sup> Auch Alder-En-Abfangreaktionen wurden beschrieben,<sup>[8b, 9a]</sup> wobei insbesondere die HDDA/Aren-En/Alder-En-Kaskade von Hoye et al. hervorzuheben ist (Schema 3a). Abfangen des Additionsprodukts **24** der vorliegenden En-Reaktion durch ein externes Enophil resultiert im sukzessiven Aufbau von drei Ringen (im Produkt **25**) ohne den Einsatz zusätzlicher Reagenzien oder die Bildung von Nebenprodukten.

Ein besonders bemerkenswertes Beispiel für die Einsatzmöglichkeiten der HDDA-Reaktion ist die von Hoye et al. berichtete Möglichkeit, über den Abfangschritt Alkane zu „entsättigen“ (Schema 3b).<sup>[8a]</sup> Zwar laufen eine Reihe biologischer Prozesse unter Entsättigung von Alkanen ab, universell einsetzbare Synthesestrategien sind aber nicht bekannt. Eine HDDA-Reaktion in Gegenwart verschiedener Cycloalkane führte über konzertierte Prozesse zu Cycloalkenen, wobei für Cyclooctan-, -heptan und -pentan hervorragende Ausbeuten gefunden wurden. Interessanterweise erwies sich Cyclohexan als weniger geeignetes Substrat. Berechnungen ergaben einen nahezu planaren Übergangszustand, der Dihydro-Donoren zu bevorzugen scheint. Die Tatsache, dass Tetrahydrofuran (THF) ebenfalls als geeigneter Donor vorgefunden wurde, ist insofern wichtig, als THF oft zusammen mit anderen *ortho*-Dihydrobenzol-Vorstufen wie **1** genutzt wird. Es bleibt zu bemerken, dass die HDDA-Cyclisierung mechanistische Einblicke in die Chemie der Arin-Intermediate erlaubt, die mit konventionellen Vorstufen nur schwer zu erreichen sind, da die Arin-Bildung oft geschwindigkeitsbestimmend ist und erforderliche zusätzliche Reagenzien die Analyse der Folgeschritte behindern.

Zusammenfassend bietet die HDDA-Reaktion einen einzigartigen Zugang zu *ortho*-Arinen. Alle Atome des eingesetzten Triins verbleiben im Cyclisierungsprodukt, und durch einen gezielten Abfangschritt können verschiedenste funktionelle Gruppen eingeführt werden. Die hier beschriebenen Transformationen bieten unzählige Möglichkeiten für die Synthese komplexer Arene, wie sie in Naturstoffen und funktionellen Materialien vorkommen, und auch einige eindrucksvolle Beispiele atomökonomischer Kaskaden wurden bereits beschrieben.

Eingegangen am 13. Februar 2014  
Online veröffentlicht am 5. Mai 2014

- [1] Übersichtsartikel: a) P. M. Tadross, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550–3577; b) C. M. Gampe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. 2012*, *124*, 3829–3842; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766–3778; c) R. W. Hoffmann, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2717–2718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2655–2656.
- [2] T. R. Hoye, B. Baire, D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, *Nature* **2012**, *490*, 208–212.
- [3] S. Y. Yun, K.-P. Wang, N.-K. Lee, P. Mamidipalli, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4668–4671.
- [4] a) A. Bradley, R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9917–9918; b) K. Miyawaki, R. Suzuki, T. Kawano, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3943–3946; c) A. Ajaz, A. Z. Bradley, R. C. Burrell, W. H. H. Li, K. J. Daoust, L. Boddington Bovee, K. J. DiRico, R. P. Johnson, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9320–9328.
- [5] a) I. Ueda, Y. Sakurai, T. Kawano, Y. Wada, M. Futai, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 319–322; b) K. Miyawaki, T. Kawano, I. Ueda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1447–1451; c) K. Miyawaki, F. Ueno, I. Ueda, *Heterocycles* **2001**, *54*, 887–900; d) K. T. Sekigu-

- chi, I. Ueda, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 5441–5451; e) H. Y. Otsuka, M. Nishimura, M. Sumida, T. Kawai, K. Kimura, H. K. Torikai, K. Miyawaki, I. Ueda, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 662–663.
- [6] HDDA-Reaktionen wurden auch mit Wolfram- und Platin-Komplexen von Bis(phosphanyl)diinen beobachtet: J. A. Tsui, B. T. Sterenberg, *Organometallics* **2009**, *28*, 4906–4908.
- [7] Studie zur Reaktivität von Indolin: G.-Y. J. Im, S. M. Bronner, A. E. Goetz, R. S. Paton, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, N. K. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17933.
- [8] a) D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, B. Baire, T. R. Hoye, *Nature* **2013**, *501*, 531–534; b) D. Niu, T. R. Hoye, *Nat. Chem.* **2013**, *6*, 34–40; c) T. R. Hoye, B. Baire, T. Wang, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 545–550; d) D. Niu, T. Wang, B. P. Woods, T. R. Hoye, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 254–257.
- [9] a) R. Karmakar, P. Mamidipalli, S. Y. Yun, D. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1938–1941; b) K.-P. Wang, S. Y. Yun, P. Mamidipalli, D. Lee, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3205–3211; c) R. Karmakar, S. Y. Yun, K. P. Wang, D. Lee, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6–9.

**SciTecCareer**

...the ultimate global JobMachine for scientists and engineers.

[www.scitec-career.com](http://www.scitec-career.com)

Online vacancies worldwide in physics, chemistry, chemical engineering, construction engineering, materials science and life sciences.

WILEY-VCH

**TCI TOKYO CHEMICAL INDUSTRY - Europe**

**CLICK Chemistry Reagents from**

**316 products, such as:**

- Metal Catalysts
- Azidation Reagent
- Ethynylation Reagents
- Azides
- Terminal Acetylenes

For more information please refer  
[www.TCIchemicals.com](http://www.TCIchemicals.com)