

Spannungsvermittelte Bildung chiraler, optisch aktiver Buta-1,3-diene**

Melanie Chiu,* Boris H. Tchitchanov, Daniel Zimmerli, Italo A. Sanhueza,
Franziska Schoenebeck,* Nils Trapp, W. Bernd Schweizer und François Diederich*

Abstract: Die formalen [2+2]-Cycloadditionen-Retroelektrocyclisierungen (CA-RE) zwischen Tetracyanoethylen (TCNE) und gespannten, elektronenreichen, dibenzoanellierten Cyclooctinen wurden untersucht. Die Auswirkung der Spannung auf die Reaktionskinetik wurde quantifiziert; dabei waren die Geschwindigkeiten der Cycloadditionen unter Verwendung gespannter, cyclischer Alkine bis 5500-mal höher (298 K) als mit ungespannten Alkinen. Cyclobuten-Intermediate sowie Buta-1,3-dien-Produkte wurden isoliert und ihre Strukturen mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Die Isolierung eines seltenen Beispiels für ein optisch aktives, konfigurationsstables Buta-1,3-dien wird beschrieben. Theoretische Studien des Enantiomerisierungsmechanismus der Buta-1,3-diene zeigten, dass die Inversion des Achtrings über einen Ring-Flip des Boot-Konformers stattfindet. In Übereinstimmung mit den berechneten Werten betrugen die experimentell gemessenen freien Aktivierungsenthalpien der Racemisierung bis zu 26 kcal mol⁻¹.

Die Ringspannung, definiert als die Zunahme der Bildungsenthalpie eines cyclischen Moleküls relativ zum erwarteten Wert für ein spannungsfreies Referenzmolekül mit der gleichen Anzahl und Art von Atomen, kann eingesetzt werden, um eine beschleunigte oder verbesserte chemische Reaktivität zu erzielen.^[1] Anwendungsbeispiele dieser Stra-

tegie sind die nukleophile Ringöffnung von Epoxiden und Aziridinen,^[2] Alken- und Alkin-Metathesepolymerisationen^[3] und katalysatorfreie, 1,3-dipolare Cycloadditionen von Cyclooctinen^[4] und Cycloheptinen,^[5] welche genügend effizient sind, um unter biologischen Bedingungen abzulaufen. Diese Beispiele ermutigten uns, den Effekt von Spannung auf die formalen [2+2]-Cycloadditionen-Retroelektrocyclisierungen (CA-RE)^[6] zwischen elektronenarmen Alkenen und elektronenreichen Alkinen, die Donor-Akzeptor-substituierte Buta-1,3-diene ergeben, zu erforschen. Während die Produkte der CA-RE-Reaktionen unter Verwendung linearer Alkinsubstrate häufig bemerkenswerte optoelektronische und elektrochemische Eigenschaften besitzen,^[7] bot der Einsatz cyclischer Alkine die Möglichkeit an, neuartige, chirale Buta-1,3-diene herzustellen, die bei Raumtemperatur konfigurationsstabil sind.^[8]

Zahlreiche rotationsgehinderte Buta-1,3-diene wurden bereits beschrieben. Diese können jedoch unter Normalbedingungen aufgrund der vergleichsweise niedrigen Racemisierungsbarrieren ($\Delta G^{\ddagger}_{298K} < 20 \text{ kcal mol}^{-1}$) meistens nicht in ihre Enantiomere getrennt werden.^[8] Die wenigen Beispiele für Buta-1,3-diene mit Racemisierungsbarrieren oberhalb dieser Grenze sind meistens sterisch überladen oder durch intramolekulare Metall- π -Bindungen stabilisiert und umfassen lediglich aliphatische Substituenten an den Positionen 1 und 4 der Buta-1,3-dien-Einheit.^[9]

Unsere Strategie zur Stabilisierung der Konformation von Buta-1,3-dienen hingegen besteht darin, ihre Flexibilität durch die Verwendung eines Achtring-Gerüstes einzuschränken. Mit diesen zwei Zielen vor Augen – der Untersuchung des Beschleunigungseffekts der Spannung auf die CA-RE-Reaktion und der Herstellung funktionalisierter, konfigurationsstabilier, chiraler Buta-1,3-diene – befassten wir uns mit der Reaktivität dibenzoanellierter Cyclooctine mit Tetracyanoethylen (TCNE). Wir berichten hier über kinetische Studien der spannungsvermittelten CA-RE-Reaktionen sowie theoretische und experimentelle Untersuchungen der Konformationsdynamik von Reaktionsintermediaten und -produkten.

Durch die Umsetzung verschiedener dibenzoanellierter Cyclooctine mit TCNE oder anderen elektronenarmen Alkenen (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S3) fanden wir, dass Reaktionen zwischen TCNE und entweder dem methoxysubstituierten Cyclooctin **1** oder dem Cyclooctadiin **2** glatt verliefen und gut definierte, monomere Produkte lieferten. Cyclooctin **1** reagierte bei Raumtemperatur und ergab Cyclobutenintermediat **3**, welches isoliert und anschließend erhitzt wurde, wobei Retroelektrocyclisierung unter Bildung von Dien **4** in quantitativer Ausbeute (bezogen

[*] Dr. M. Chiu,^[+] B. H. Tchitchanov,^[+] I. A. Sanhueza, Dr. N. Trapp, Dr. W. B. Schweizer, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Vladimir-Prelog-Weg 3, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: melanie.chiu@org.chem.ethz.ch
diederich@org.chem.ethz.ch

D. Zimmerli
Discovery Technologies, Bldg 92/5.64C
F. Hoffmann-La Roche Ltd.

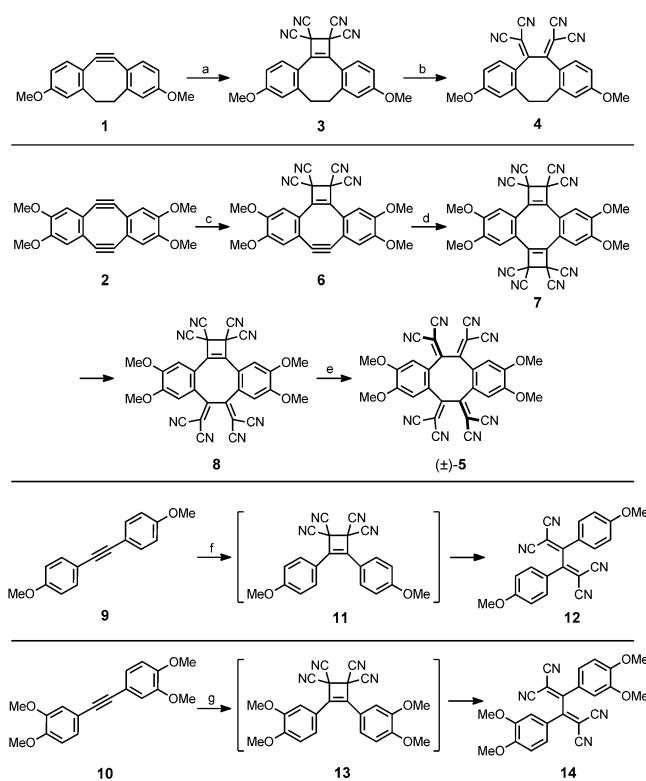
4070 Basel (Schweiz)

I. A. Sanhueza, Prof. Dr. F. Schoenebeck
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: franziska.schoenebeck@rwth-aachen.de

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Wir danken Prof. Dr. Felix Fisher und Prof. Dr. Colin Nuckolls für die zur Verfügung gestellten Proben von dibenzoanellierten Cyclooctinen sowie Dr. Aaron Finke, Dr. Igor Pochorovski und Dr. Jeremy Feldblyum für die Korrektur des Manuskripts und die hilfreichen Diskussionen. M.C. dankt dem ETH-Forschungsrat, B.H.T. dem Stipendienfonds der Schweizerischen Chemischen Industrie (SSCI) für die erhaltenen Stipendien. Diese Arbeit wurde durch den ERC Advanced Grant No. 246637 („OPTELOMAC“) gefördert.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409289> zu finden.



Schema 1. In dieser Arbeit untersuchte [2+2]-Cycloadditionen-Retroelektrocyclisierungen. a) TCNE (1.00 Äquiv.), 25 °C, 24 h; b) 80 °C, 12 h, Ausbeute (**4**): 99 % über 2 Stufen; c) [2] = 10⁻³ M, TCNE (1.00 Äquiv.), 25 °C, 12 h; d) TCNE (1.00 Äquiv.), 40 °C, 16 h; e) 80 °C, 12 h, Ausbeute ((±)-**5**): 90 % über 4 Stufen (Eintopfreaktion); f) TCNE (1.00 Äquiv.), 80 °C, 24 h, Ausbeute (**12**): 99 %; g) TCNE (1.00 Äquiv.), 80 °C, 24 h, Ausbeute (**14**): 89 %. Alle Reaktionen wurden in (CDCl₂)₂ durchgeführt.

auf **1**) beobachtet wurde (Schema 1). Ähnlich dazu reagierte Diin **2** mit 2 Äquiv. TCNE zu Tetraen ((±)-**5**), das als tiefvioletter Feststoff in 90 % Ausbeute isoliert wurde. Die Reaktionsintermediate **6–8** wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet; Cyclobuten **6** und Cyclobutendien **8** konnten ebenfalls isoliert werden (Schema 1). Bemerkenswerterweise erfolgte keine RE ausgehend von Verbindung **6**; lediglich die [2+2]-CA von **6** mit einem weiteren Äquivalent TCNE zum Bis(cyclobuten) **7** und die anschließenden RE-Reaktionen zum Tetraen ((±)-**5**) wurden beobachtet.

Einkristalle der Reaktionsprodukte **4** und ((±)-**5**) sowie der Intermediate **3**, **6** und **8** wurden mittels Röntgenbeugung untersucht; ihre Molekülstrukturen sind in Abbildung 1 dar-

gestellt.^[10] Interessanterweise zeigten die Achtringe in diesen Verbindungen eine eindeutige und bisher nicht beobachtete Präferenz für die Twist-Konformation (**4** und **5**) oder twistoidale Konformationen (**3** und **8**), welche bislang nur als energetisch hochliegende Intermediates im Rahmen der Pseudorotation von Achtringen postuliert waren.^[11] Die Buta-1,3-dien-Einheiten in **4**, **5** und **8** sind stark verdreht (um ca. 106°), was vermutlich auf die gegenseitige Abstoßung der terminalen Cyanogruppen zurückzuführen ist; diese Torsionsspannung bestimmt die bevorzugte Achtringkonformation. Im Gegensatz dazu wurden nur die Sessel-, Twist-Boot- und selten die Boot-Konformationen in den Kristallstrukturen aller bekannten Verbindungen beobachtet, die einen Achtring mit zwei fixen gegenüberliegenden Torsionswinkeln von 0° enthalten (siehe Abschnitt S4 für weiterführende Details über die Kristallstrukturen und die Konformationsanalyse bekannter Achtringe).^[12] Theoretische Studien bestätigen die Tatsache, dass die Twist-Konformationen von **4** und **5** bevorzugt sind (siehe Abbildung 2 und Abschnitt S9 für Details zu den Rechnungen). Schlussendlich stellen die Strukturen von **3**, **6** und **8** eine seltene kristallographische Charakterisierung von Cyclobuten-Intermediates aus der CA-RE-Reaktion dar, welche bislang zumeist als instabile, transiente Spezies beobachtet wurden.^[13]

Die Beobachtung, Isolierung und Charakterisierung dieser Cyclobuten-Intermediate, zusammen mit dem sauberen und quantitativen Verlauf der [2+2]-CA-RE-Reaktionen, wiesen auf die Eignung für kinetische Studien hin. Die Umsetzungen von TCNE mit vier Alkinen, den dibenzoanellierten Cyclooctinen **1** und **2** und ihren entsprechenden acyclischen Analoga, den Diarylethinen **9** und **10** (Schema 1), wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bei unterschiedli-

Tabelle 1: Aktivierungsparameter für die CA-RE-Reaktion bei 298 K in (CDCl₂)₂, ermittelt durch kinetische ¹H-NMR-Messungen und anschließende Eyring-Analyse.

Reaktion ^[a]	ΔG^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔH^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]
1 + TCNE → 3	20.1 ± 0.2	9.17 ± 0.17	-36.7 ± 0.5
3 → 4	26.9 ± 0.3	27.2 ± 0.2	-0.7 ± 0.7
2 + TCNE → 6	19.1 ± 0.6	5.0 ± 0.4	-47.4 ± 1.3
6 + TCNE → 7 → 8	21.6 ± 0.6	14.0 ± 0.5	-25.4 ± 1.4
8 → ((±)- 5)	27.6 ± 0.6	27.3 ± 0.4	-0.9 ± 1.2
9 + TCNE → 12	24.9 ± 0.5	11.3 ± 0.4	-45.7 ± 1.1
10 + TCNE → 14	24.2 ± 0.4	10.4 ± 0.3	-46.3 ± 0.8

[a] Alle CA-Reaktionen mit TCNE verliefen nach zweiter Ordnung und alle RE-Reaktionen nach erster Ordnung.

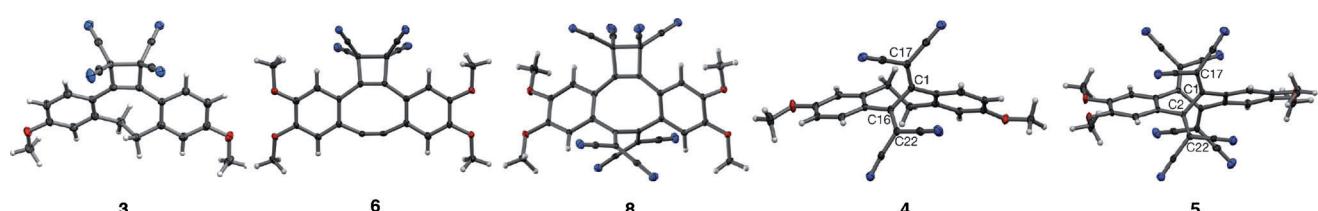


Abbildung 1. Einkristall-Röntgenstrukturen der Intermediate **3**, **6** und **8** und der Dien-Produkte **4** und **5**. Jeweils nur ein Enantiomer von **3**, **4**, **5** und **8** ist dargestellt; beide wurden im Kristall gefunden. Thermische Ellipsoide repräsentieren eine Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50 %. Ausgewählte Torsionswinkel: C17-C1-C16-C22 = -105.5(1)° (**4**); C17-C1-C2-C22 = -105.9(1)° (**5**).

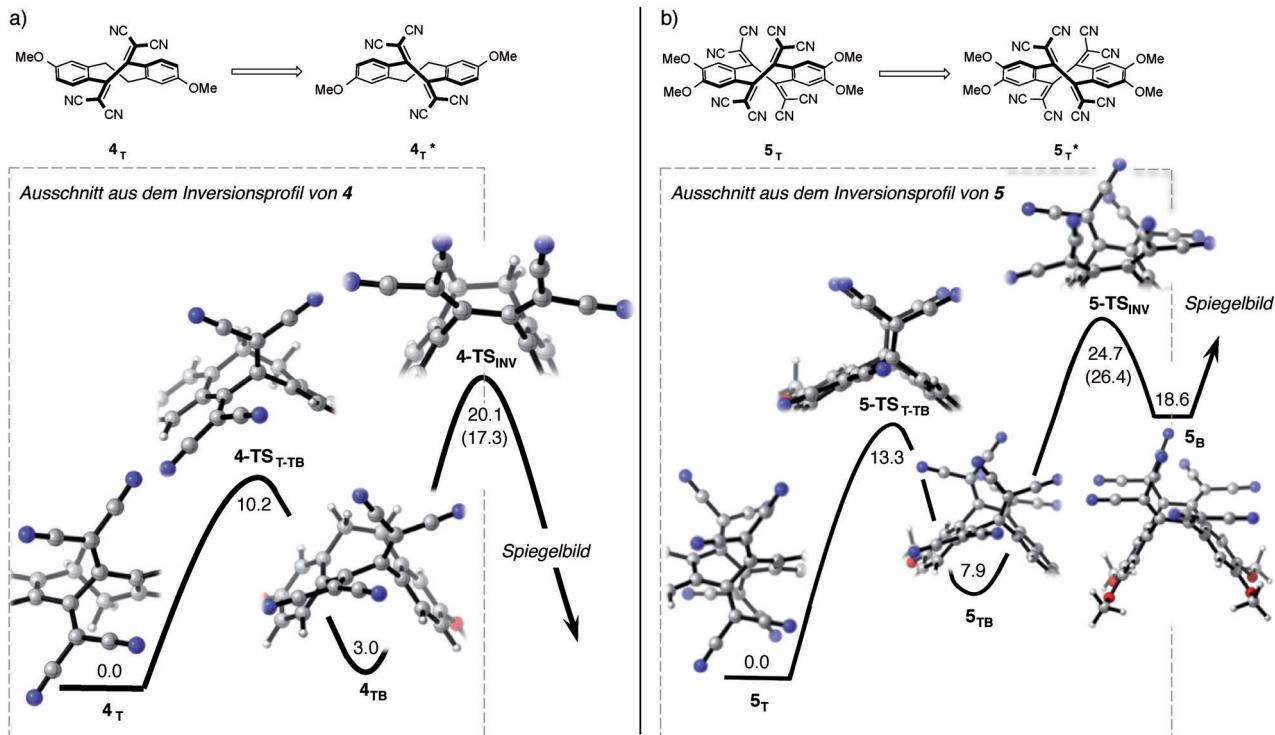


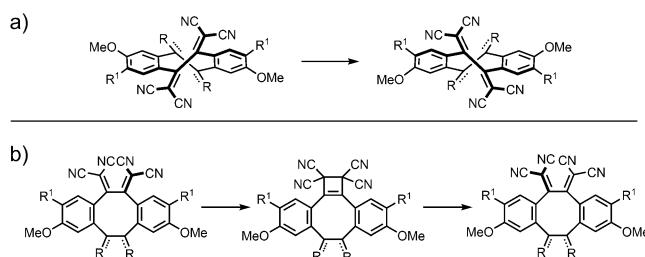
Abbildung 2. Vorgeschlagene Mechanismen für die Enantiomerisierung von: a) 4 und b) 5. Freie-Enthalpie-Profile (ΔG_{298K} in kcal mol^{-1}), berechnet auf dem COSMO-RS ($(\text{CHCl}_2)_2$) M062X/6-31+G(d)//B3LYP/6-31G(d)-Niveau.^[15] Experimentelle Werte sind in Klammern angegeben.

chen Temperaturen verfolgt und die kinetischen Daten einer Eyring-Analyse unterworfen (Tabelle 1). Ein Vergleich der Aktivierungsparameter und Reaktionsgeschwindigkeiten von cyclischen und linearen Substraten ermöglichte die Quantifizierung der spannungsvermittelten Beschleunigung. Ein qualitativer Reaktivitätsunterschied zwischen den zwei Substratklassen wurde sofort evident: **9** und **10** setzten sich direkt zu den entsprechenden Buta-1,3-dien-Produkten **12** und **14** ohne Akkumulation von Cyclobuten-Intermediaten um. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der [2+2]-CA-RE mit **9** oder **10** die Cycloaddition ist, was in Einklang mit früheren experimentellen und theoretischen Ergebnissen steht.^[6d]

Wir begannen quantitative Untersuchungen mit Cyclooctin **1**, weil dieses nur eine reaktive Alkingruppe enthält. Sowohl die CA-Stufe zweiter Ordnung (**1** + TCNE → **3**), als auch die RE-Stufe erster Ordnung (**3** → **4**) konnten separat verfolgt werden (Tabelle 1). Für den zweiten, geschwindigkeitsbestimmenden RE-Schritt war $\Delta G^\ddagger = 26.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, wobei der primäre energetische Beitrag enthalpisch war ($\Delta H^\ddagger = 27.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, Tabelle 1). Die Spannung beschleunigt den CA-Schritt: $|\Delta \Delta G^\ddagger| = 4.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ für die CA von Cyclooctin **1** mit TCNE relativ zur analogen Reaktion unter Verwendung des linearen Alkins **9**.^[14] Dieser Unterschied entspricht einer ca. 3300-fachen Geschwindigkeitserhöhung bei 298 K. Für die gesamte CA-RE-Transformation bei 383 K (Temperatur, bei der die Reaktionen von Cyclooctin **1** und dem linearen Alkin **9** unter identischen Bedingungen verfolgt werden konnten) trägt die Spannung zu einer 16-fachen Geschwindigkeitserhöhung bei: $k_{1 \rightarrow 4} = 3.13 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ und $k_{9 \rightarrow 12} = 4.94 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$.

Die Beschleunigung durch Spannung war noch ausgeprägter bei den Reaktionen mit Cyclooctadiin **2**. Quantitative Studien an diesem System (Ergebnisse in Tabelle 1), welches zwei reaktive $\text{C}\equiv\text{C}$ -Bindungen besitzt, erforderten eine sorgfältige Wahl der Reaktionsbedingungen, sodass die Umsetzungen zu den Intermediaten und dem Endprodukt einzeln verfolgt werden konnten. Monoaddition von TCNE mit **2** ergab quantitativ **6**, gefolgt von einem zweiten CA-Schritt zum Bisaddukt **7**, welches sich spontan in das Cyclobuten-Butadien-Intermediat **8** umwandelt. Der letzte RE-Schritt (**8** → (\pm) -**5**) war der geschwindigkeitsbestimmende für die Gesamttransformation ($\Delta G^\ddagger = 27.6 \text{ kcal mol}^{-1}$). Spannung erniedrigt wesentlich die freie Aktivierungsenthalpie der CA von Cyclooctadiin **2** im Vergleich zum linearen Alkin **10**: $|\Delta \Delta G^\ddagger| = 5.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ für den ersten und $2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ für den zweiten CA-Schritt, was einer 5500- bzw. 80-fachen Geschwindigkeitserhöhung bei 298 K entspricht.

Nachdem die Effekte der Ringspannung auf die Kinetik der [2+2]-CA-RE-Reaktion mit cyclischen Substraten **1** und **2** quantifiziert wurden, wandten wir uns der Aufklärung potentieller Enantiomerisierungspfade der exocyclischen Butadienprodukte **4** und **5** mittels DFT-Rechnungen^[15] zu (siehe Abschnitt S9).^[16] Zwei mögliche Enantiomerisierungspfade wurden in Betracht gezogen: entweder 1) ein direkter Ring-Flip (Schema 2a) oder 2) eine pericyclische Reaktionssequenz, die einen Ringschluss eines Butadien-Enantiomers zu einem planaren Cyclobuten-Intermediat und die anschließende Ringöffnung zum anderen Enantiomer umfasst (Schema 2b). Der erste Pfad wurde als der Reaktionspfad niedrigster Energie für alle untersuchten Verbindungen identifiziert und ist in Abbildung 2a für Butadien **4** darge-



Schema 2. Mögliche Reaktionspfade für die Enantiomerisierung der Butadiene, welche durch DFT-Rechnungen untersucht wurden: a) direkter Ring-Flip; b) pericyclischer Ringschluss, gefolgt von Ringöffnung.

stellt. Das Twist-Konformer **4_T** isomerisiert über den Übergangszustand **4-TS_{T-TB}** zum Twist-Boot-Konformer (**4_{TB}**). Die Inversion findet über einen Boot-ähnlichen Übergangszustand (**4-TS_{INV}**) mit einer Gesamtbarriere von 20.1 kcal mol⁻¹ statt und ergibt das enantiomere Intermediat **4_{TB}***.^[17]

Analoge Studien an Tetraen **5**, welches zwei chirale Achsen besitzt, legten nahe, dass die Enantiomerisierung in diesem Falle ein zweistufiger Prozess ist. Die erhöhte Rigidität von Tetraen **5** im Vergleich zu Butadien **4** schlägt sich in energetisch höherliegenden Intermediate und höheren Racemisierungsbarrrieren nieder (Abbildung 2b). Ähnlich wie Butadien **4** wandelt sich Twist-Konformer **5_T** in Twist-Boot-Konformer **5_{TB}** um, welches aber nicht direkt enantiomerisiert, sondern zunächst eine Aktivierungsbarriere von 24.7 kcal mol⁻¹ überwinden muss und dabei das achirale, *C_s*-symmetrische Boot-Intermediat **5_B** erreicht. Demgemäß wurde vorhergesagt, dass die Enantiomere von **5** bei Raumtemperatur konfigurationsstabil sein sollten. Ausgehend von diesen Vorhersagen untersuchten wir die Konformationsdynamik dieser Verbindungen experimentell.

Bei Raumtemperatur zeigte das ¹H-NMR-Spektrum von Butadien **4** in (CDCl₂)₂ zwei Signale, die den geminalen Methylenprotonen des Achtrings zugeordnet wurden und auf eine (relativ zur NMR-Zeitskala) langsame Umwandlung der beiden Enantiomere hindeuten. Koaleszenz dieser Signale

wurde bei erhöhten Temperaturen beobachtet (Abbildung 3a). In Cyclobuten-Intermediat **3** hingegen zeigten die geminalen Methylenprotonen am Achtring lediglich ein Signal bei Raumtemperatur im ¹H-NMR-Spektrum in CD₂Cl₂; Dekoaleszenz in zwei Signale fand beim Abkühlen statt (Abbildung 3b). ¹H-NMR-Spektren dieser Verbindungen wurden bei verschiedenen Temperaturen (VT-¹H-NMR) aufgenommen, und Geschwindigkeitskonstanten für die Umwandlung der Enantiomere bei jeder Temperatur durch iterative Linienformanalyse und freie Aktivierungsenthalpien mittels Eyring-Analyse ermittelt.

Für Cyclobuten **3** wurde ein Wert von 10.4 kcal mol⁻¹ erhalten, während jener für Butadien **4** 17.3 kcal mol⁻¹ betrug (Tabelle 2). Der letztere Wert ist in Übereinstimmung mit

Tabelle 2: Aktivierungsparameter bei 298 K für die Racemisierung von Cyclobuten **3** und Dienen **4** und **5**.

Verbindung	ΔG^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔH^\ddagger [kcal mol ⁻¹]	ΔS^\ddagger [cal mol ⁻¹ K ⁻¹]
3^[a]	10.40 ± 0.07	9.80 ± 0.05	-2.01 ± 0.17
4^[a]	17.3 ± 1.8	15.2 ± 1.4	-7.0 ± 4.0
5^[b]	26.4 ± 2.0	37.6 ± 1.6	37.4 ± 5.0

[a] Bestimmt mittels iterativer Linienformanalyse von VT-¹H-NMR-Spektren in CD₂Cl₂ (**3**) oder (CHCl₂)₂ (**4**) und anschließender Eyring-Analyse. [b] Bestimmt mittels Eyring-Analyse von kinetischen Daten aus ECD-Messungen in (CHCl₂)₂ bei unterschiedlichen Temperaturen.

dem berechneten Wert, allerdings unzureichend für eine Enantiomerentrennung bei Raumtemperatur. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Ethylenbrücke des Achtrings die konformationelle Beweglichkeit von Butadien **4** bedingt und wandten unsere Aufmerksamkeit dem Tetraen **5** zu, für welches wir vorhergesagt hatten, dass die zusätzliche Butadien-einheit den Achtring rigider machen könnte.

Die Trennung der Enantiomere von Tetraen (\pm)-**5** mittels chiraler HPLC stellte eine äußerst große Herausforderung dar, wegen der geringen Löslichkeit der Verbindung in den Lösungsmitteln, die eine Trennung ermöglichen; dies führte zu einer partiellen Kristallisation auf der Säule (siehe Abschnitt S7). Dennoch konnten wir optisch angereicherte Proben von **5** isolieren ((+)-**5**: 14% ee und (-)-**5**: 21% ee) und ihre elektronischen Circulardichroismus-Spektren (ECD) aufnehmen. Abbildung 4 zeigt die ECD-Spektren der enantiomerenreinen Verbindungen, die basierend auf den experimentell gemessenen Daten berechnet wurden. Die absoluten Konfigurationen der Enantiomere, nämlich *P,P*-(+)-**5** und *M,M*-(-)-**5**, wurden durch Vergleich von experimentellen und simulierten ECD-Spektren auf dem CAM-B3LYP/6-31G(d)-Niveau (Abschnitt S10) zugeordnet. Aufgrund der molekularen *D₂*-Symmetrie von **5** und der Abwesenheit diastereotoper Protonen konnten dynamische NMR-Techniken zur Beobachtung der Enantiomerenumwandlung nicht angewendet werden. Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung für die Racemisierung der optisch angereicherten Verbindungen konnten allerdings durch Verfolgung der Abnahme des ECD-Signals im Zeitablauf in (CHCl₂)₂ bei verschiedenen Temperaturen ermittelt werden. Anschließende Eyring-Analyse zeigte, dass ΔG^\ddagger für die Racemisie-

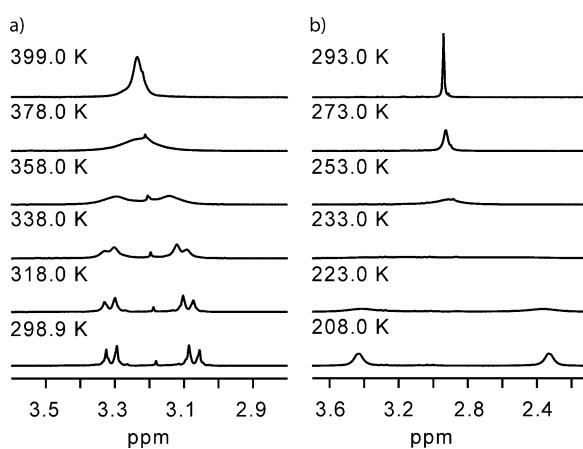


Abbildung 3. VT-¹H-NMR-Spektren (500 MHz) von: a) Butadien **4** in (CDCl₂)₂ und b) Cyclobuten **3** in CD₂Cl₂.

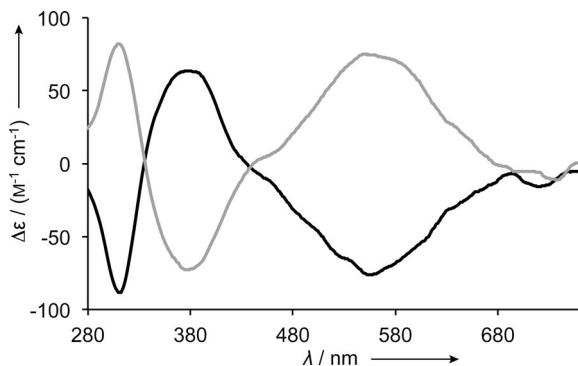


Abbildung 4. Elektronische Circulardichroismus-Spektren (ECD) von enantiomerenreinem *P,P*-(+)-5 (graue) und *M,M*-(-)-5 (schwarze Linie) in $(\text{CHCl}_2)_2$ bei 298 K, berechnet aus den experimentell gemessenen Spektren von optisch angereicherten Proben (siehe Abschnitt S7).

nung von Tetraen **5** $26.4 \pm 2 \text{ kcal mol}^{-1}$ betrug, was in guter Übereinstimmung mit dem theoretisch vorhergesagten Wert ist (Tabelle 2).^[18] Verglichen mit früher beschriebenen Beispielen rotationsgehinderter Butadiene liegt dieser unter den höchsten beobachteten Werten.^[8,9]

Zusammenfassend haben wir die spannungsvermittelte Reaktivität im Kontext der Sequenz aus formaler [2+2]-Cycloaddition und Retroelektrocyclisierung (CA-RE) zwischen elektronenarmen Alkenen und elektronenreichen Alkinen demonstriert und quantifiziert; zusätzlich ist es uns gelungen, ein seltenes Beispiel chiraler, optisch aktiver, bei Raumtemperatur konfigurationsstabilier Buta-1,3-diene zu isolieren. Kinetische Studien dieser Systeme wurden durch die Isolierung von Reaktionszwischenprodukten ermöglicht; dabei offenbarte sich, dass die Reaktionsgeschwindigkeiten der Cycloadditionen mit gespannten Alkinen bis zu 5500-mal höher sind als jene mit ungespannten Systemen. Der Mechanismus der Enantiomerisierung der dabei erhaltenen Buta-1,3-dien-Produkte wurde mithilfe von DFT-Rechnungen aufgeklärt; dabei findet die Enantiomerisierung über einen direkten Ring-Flip-Mechanismus des Achtrings statt, welcher zunächst eine Isomerisierung zur Boot-ähnlichen Konformation durchläuft. Im Einklang mit berechneten Werten lagen experimentell ermittelte Aktivierungsbarrieren für die Racemisierung bei bis zu 26 kcal mol^{-1} im Falle von Tetraen **5**. Mit der Isolierung von Mitgliedern dieser neuen Klasse chiraler, konfigurationsstabilier Buta-1,3-diene und den gewonnenen Erkenntnissen über die Mechanismen für ihre Bildung und Enantiomerisierung sehen wir zukünftige Anwendungen in chiralen Sensoren,^[19] chiralen molekularen Magneten,^[20] chiralen Speichereinheiten^[21] oder als neuartige atropisomere Dien-Liganden für die asymmetrische Katalyse.^[22]

Eingegangen am 19. September 2014
Online veröffentlicht am 26. November 2014

Stichwörter: Chiralität · Click-Chemie · Cycloadditionen · Gespannte Moleküle · Reaktionskinetik

- [1] K. B. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312–322; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 312–322.
- [2] J. B. Johnson in *Science of Synthesis: Stereoselective Synthesis*, Bd. 3 (Hrsg.: J. G. De Vries, G. A. Molander, P. A. Evans), Georg Thieme, Stuttgart, **2011**, S. 759–827.
- [3] a) C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 1–29; b) M. Carnes, D. Buccella, T. Siegrist, M. L. Steigerwald, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14078–14079; c) F. R. Fischer, C. Nuckolls, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7257–7260; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7415–7418.
- [4] a) J. A. Codelli, J. M. Baskin, N. J. Agard, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11486–11493; b) X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2253–2255; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2285–2287; c) A. A. Poloukhtine, N. E. Mbua, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15769–15776; d) E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7108–7133; e) J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1272–1279; f) F. Friscourt, P. A. Ledin, N. E. Mbua, H. R. Flanagan-Steet, M. A. Wolfert, R. Steet, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5381–5389; g) T. Cruchter, K. Harms, E. Meggers, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16682–16689.
- [5] a) G. de Almeida, E. M. Sletten, H. Nakamura, K. K. Palaniapan, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2443–2447; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2493–2497; b) G. de Almeida, L. C. Townsend, C. R. Bertozzi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3038–3041.
- [6] a) X. Wu, J. Wu, Y. Liu, A. K.-Y. Jen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 472–473; b) T. Michinobu, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, B. Frank, N. N. P. Moonen, M. Gross, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1889–1905; c) M. Kivala, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, M. Gross, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6357–6360; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6473–6477; d) Y.-L. Wu, P. D. Jarowski, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 202–211; e) A. D. Finke, O. Dumele, M. Zalibera, D. Confortini, P. Cias, G. Jayamurugan, J.-P. Gisselbrecht, C. Boudon, W. B. Schweizer, G. Gescheidt, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18139–18146; f) B. H. Tchitchanov, M. Chiu, M. Jordan, M. Kivala, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3729–3740.
- [7] a) T. Mochida, S. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 3559–3564; b) Y. Morioka, N. Yoshizawa, J.-i. Nishida, Y. Yamashita, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1190–1191; c) P. Reutenauer, M. Kivala, P. D. Jarowski, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, M. Gross, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2007**, 4898–4900; d) T. Shoji, S. Ito, K. Toyota, M. Yasunami, N. Morita, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8398–8408; e) C. Koos, P. Vorreau, T. Vallaitis, P. Dumon, W. Bogaerts, R. Baets, B. Esembeson, I. Biaggio, T. Michinobu, F. Diederich, *Nat. Photonics* **2009**, *3*, 216–219; f) S.-i. Kato, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1994–2006; g) X. Tang, W. Liu, J. Wu, C.-S. Lee, J. You, P. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7273–7278; h) T. Shoji, J. Higashi, S. Ito, T. Okujima, M. Yasunami, N. Morita, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5116–5129; i) D. Kozielewski, A. Nowak-Król, D. T. Gryko, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1887–1894; j) R. García, M. A. Herranz, M. R. Torres, P.-A. Bouit, J. L. Delgado, J. Calbo, P. M. Viruela, E. Ortí, N. Martín, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10707–10717; k) S.-i. Sasaki, K. Mizutani, M. Kunieda, H. Tamiaki, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9772–9778; l) M. Betou, N. Kerisit, E. Meledje, Y. R. Leroux, C. Katan, J.-F. Halet, J.-C. Guillemin, Y. Trolez, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9553–9557.
- [8] Übersicht über früher beschriebene chirale Buta-1,3-diene: M. Yamada, P. R. Fuentes, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3532–3535; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3611–3615 und die Referenzen in der Hintergrundinformationen dazu.

- [9] a) G. Köbrich, A. Mannschreck, R. A. Misra, G. Rissmann, M. Rösner, W. Zündorf, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3794–3806; b) D. S. Bomse, T. H. Morton, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3491–3494; c) M. Rösner, G. Köbrich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 741–742; *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 775–776; d) D. J. Pasto, W. R. Scheidt, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1444–1447; e) G. Becher, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2365–2368; f) S. Gréau, B. Radetich, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8579–8580; g) S. Warren, A. Chow, G. Fraenkel, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15402–15410; h) F. Piron, N. Vant-huyne, B. Joulin, J.-V. Naubron, C. Cismas, A. Terec, R. A. Varga, C. Roussel, J. Roncali, I. Grosu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9062–9070.
- [10] CCDC 1006276 (**3**), 1006277 (**4**), 1006278 (**5**), 1006279 (**6**) und 1006280 (**8**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [11] a) J. D. Dunitz, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5645–5650; b) N. L. Allinger, J. T. Sprague, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 21–24; c) M. L. Jimeno, I. Alkorta, J. Elguero, J. E. Anderson, R. M. Claramunt, J. L. Lavandera, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 1079–1083; d) A. Hamza, *Struct. Chem.* **2010**, *21*, 787–793.
- [12] a) P. Domiano, P. Cozzini, R. M. Claramunt, J. L. Lavandera, D. Sanz, J. Elguero, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1609–1620; b) T. R. Nauman, M. L. McLaughlin, F. R. Fronczek, S. F. Watkins, *J. Chem. Crystallogr.* **1996**, *26*, 107–110.
- [13] P. D. Jarowski, Y.-L. Wu, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, M. Gross, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1312–1322.
- [14] Die Ursache für diese Reaktivitätssteigerung wurde vorangehend auf die Edukt-Destabilisierung und die verminderten Verzerrungsenergien bei analogen Cycloadditionen zurückgeführt: F. Schoenebeck, D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8121–8131.
- [15] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241; b) A. Klamt, F. Eckert, W. Arlt, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2010**, *1*, 101–122.
- [16] Die Rechnungen wurden mit Gaussian 09 (Revision A.02), M. J. Frisch, et al., durchgeführt (siehe die Hintergrundinformationen für die vollständige Referenz).
- [17] Ein alternativer Direktpfad für die Enantiomerisierung, der über einen Sessel-Übergangszustand verläuft, stellte sich als energetisch viel höher als derjenige über ein Boot-Intermediat heraus ($\Delta\Delta G^\ddagger = 35 \text{ kcal mol}^{-1}$; siehe Abschnitt S9.3).
- [18] Die Racemisierungshalbwertszeit von Tetraen **5** ist $2.56 \times 10^6 \text{ s}$ bei 298 K, was bei Weitem den von Ōki angegebenen Grenzwert überschreitet. Atropisomere werden demzufolge als „isolierbare Konformere“ betrachtet, wenn diese sich mit einer Halbwertszeit von mehr als 1000 s ineinander umwandeln; M. Ōki, *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1–81.
- [19] a) L. Zhu, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3676–3677; b) D. Leung, S. O. Kang, E. V. Anslyn, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 448–479.
- [20] a) T. Enoki, J.-I. Yamaura, A. Miyazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2005–2023; b) B. B. Kaul, M. A. Taylor, M. J. Whitton, G. T. Yee, *Synth. Met.* **2001**, *122*, 471–475; c) T. Enoki, A. Miyazaki, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5449–5477; d) S. J. Blundell, F. L. Pratt, *J. Phys. Condens. Matter* **2004**, *16*, R771–R828; e) H. Imai, K. Inoue, K. Kikuchi, Y. Yoshida, M. Ito, T. Sunahara, S. Onaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5618–5621; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5736–5739.
- [21] a) T. Suzuki, Y. Sakano, T. Iwai, S. Iwashita, Y. Miura, R. Katono, H. Kawai, K. Fujiwara, Y. Tsuji, T. Fukushima, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 117–123; b) T. Hamura, R. Nakayama, K. Hanada, Y. Sakano, R. Katono, K. Fujiwara, T. Suzuki, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1244–1246; c) K. Wada, Y. Chiba, T. Takeda, H. Kawai, R. Katono, K. Fujiwara, T. Suzuki, *Heterocycles* **2014**, *88*, 945–952.
- [22] a) S. Doherty, C. H. Smyth, A. Harriman, R. W. Harrington, W. Clegg, *Organometallics* **2009**, *28*, 888–895; b) S.-S. Zhang, Z.-Q. Wang, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5546–5549.