

Rutheniumkatalysierte Metathese polymergebundener Olefine**

Matthias Schuster, Josef Pernerstorfer und Siegfried Blechert*

Die Olefinmetathese hat in den vergangenen Jahren durch die Entwicklung von Katalysatoren^[1], die auch in Gegenwart vieler funktioneller Gruppen aktiv sind, einen bemerkenswerten Aufschwung erfahren^[2], der sich in zahlreichen Publikationen zur Ringschluß-, Ringöffnungs- und Kreuzmetathese von Olefinen widerspiegelt^[3]. Angesichts der Entwicklung der kombinatorischen Synthese^[4] vor allem mit dem Ziel der Wirkstofffindung besteht großes Interesse an effizienten Syntheseverfahren an festen Phasen. Wir untersuchen deshalb Metathesereaktionen polymergebundener funktionalisierter Olefine. Im folgenden stellen wir einige rutheniumkatalysierte Olefinmetathesen mit polymergebundenen Olefinen vor. Während die Beispiele zur Ringschlußmetathese von Diolefinen Anwendungen zum Aufbau funktionalisierbarer heterocyclischer Gerüste nahelegen, ist die Kreuzmetathese zwischen einem polymergebundenen und einem gelösten Olefin ein interessantes Konzept für die katalytische Immobilisierung.

Abbildung 1 zeigt die Resultate der rutheniumkatalysierten Ringschlußmetathese einer Reihe von Diolefinen. Nachdem mit

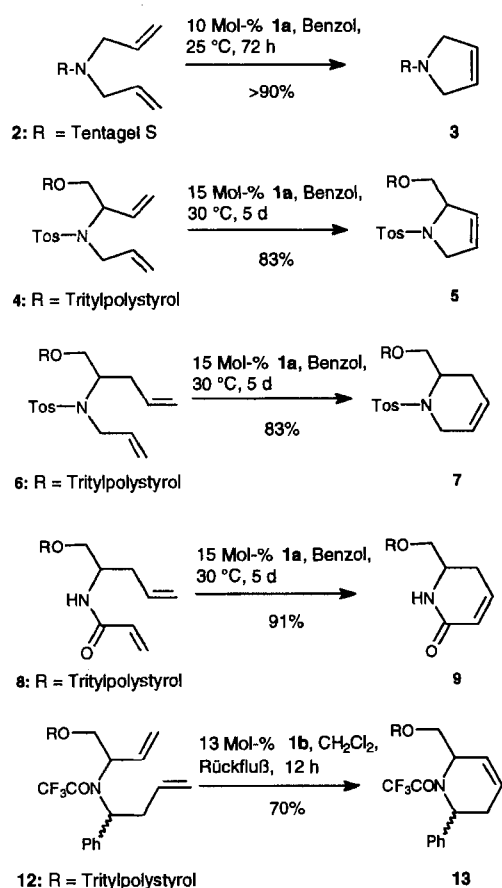
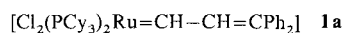


Abb. 1. Ergebnisse der rutheniumkatalysierten Ringschluß-Olefinmetathese Tritylpolystyrol-gebundener Substrate.

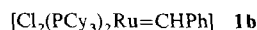
[*] Prof. Dr. S. Blechert, Dr. M. Schuster, Dipl.-Ing. J. Pernerstorfer
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin
Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin
Telefax: Int. +30/31 42 36 19
E-mail: paul@wap0105.chem.tu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

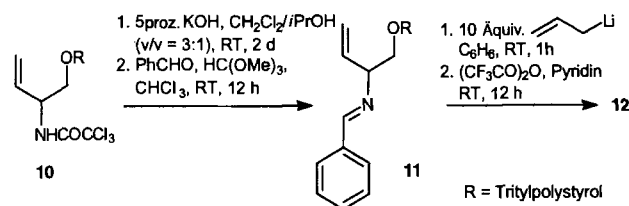
Gelphasen-¹³C-NMR-Spektroskopie^[5] einfach festgestellt werden konnte, daß das Tentakelpolymer-gebundene Diallyl-
amid **2**^[6] durch **1a**^[1a] (Cy = Cyclohexyl) in hoher Ausbeute



zu **3** umgesetzt wird, wurden die folgenden Experimente an den preiswerteren Polystyrolharzen durchgeführt. **4** und **6** wurden durch *N*-Allylierung von polymergebundenem racemischem *N*-Tosyl-*C*-vinylglycinol bzw. *N*-Tosyl-*C*-allylglycinol in quantitativen Ausbeuten erhalten^[7]; **8** wurde durch Anbindung von *N*-Acryloyl-*C*-allylglycinol an Chlortriptylpolystyrol hergestellt^[8]. Die Beladung betrug in allen Fällen zwischen 0.4 und 0.6 mmol g⁻¹ Harz^[9]. Die angegebenen Ausbeuten wurden durch HPLC-Analyse der durch saure Spaltung vom Tritylharz erhaltenen Metatheseprodukte ermittelt. Die deutlich schnellere, durch **1b**^[1b] katalysierte Umwandlung von **12** zu **13** in



hoher Ausbeute^[10] verdeutlicht, daß auch α,α' -substituierte Stickstoffheterocyclen, die als bioaktive Verbindungen in der Natur weit verbreitet sind, am Polymer zugänglich sind. Nach saurer Spaltung von **13** und anschließender basischer Aufarbeitung des löslichen Produkts wurde 2-Hydroxymethyl-6-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin **13b** in einer Gesamtausbeute von 60% bezogen auf **10** mit einem *syn:anti*-Verhältnis von 3:5 isoliert und charakterisiert^[10]. Der in Schema 1 dargestellte se-



Schema 1. RT = Raumtemperatur.

quentielle Aufbau des Metathesevorläufers **12** aus polymergebundenem *C*-Vinylglycinol, Benzaldehyd sowie Allyllithium sollte durch Variation der Komponenten α,α' -substituierte Hydroxy-
pyridine gut zugänglich machen.

Neben Ringschlußreaktionen interessieren uns intermolekulare Metathesen zwischen zwei verschiedenen Olefinen. Im Verlauf solcher Reaktionen konkurriert die Kreuzmetathese mit der Dimerisierung beider Edukte. Von der polymeren Anbindung einer Olefinkomponente erhofften wir die Verhinderung ihrer Dimerisierung und damit auch eine verbesserte Reaktionskontrolle. Da sowohl Tritylpolystyrol-gebundenes 4-Pentenol als auch Allylalkohol unter den Metathesebedingungen durch makrocyclischen Ringschluß auf der Polymeroberfläche dimerisieren^[11], wurden zunächst sterisch anspruchsvollere Hydroxyolefine immobilisiert und umgesetzt. Im Fall des polymergebundenen *N*-Trichloracetyl-*C*-vinylglycinols **10** wurde zwar erwartungsgemäß keine Dimerisierung beobachtet, jedoch führten rutheniumkatalysierte Metathesen mit gelösten Olefinen trotz hoher Katalysatorkonzentrationen nur zu geringen Umsätzen. Bei Verwendung des sterisch weniger gehinderten *N*-Boc-*N*-allylglycinols **14** wurde bei einer Beladung von 0.6 mmol g⁻¹ wiederum eine langsame Dimerisierung festgestellt, die jedoch durch Absenkung der Beladung auf 0.2 mmol g⁻¹ unterdrückt werden konnte. Alle Experimente wurden daher mit dieser Beladung durchgeführt. Die Ergebnisse der Anbindung einer Reihe von Olefinen an **14** wie auch an das isomere *N*-Boc-*C*-allylglyci-

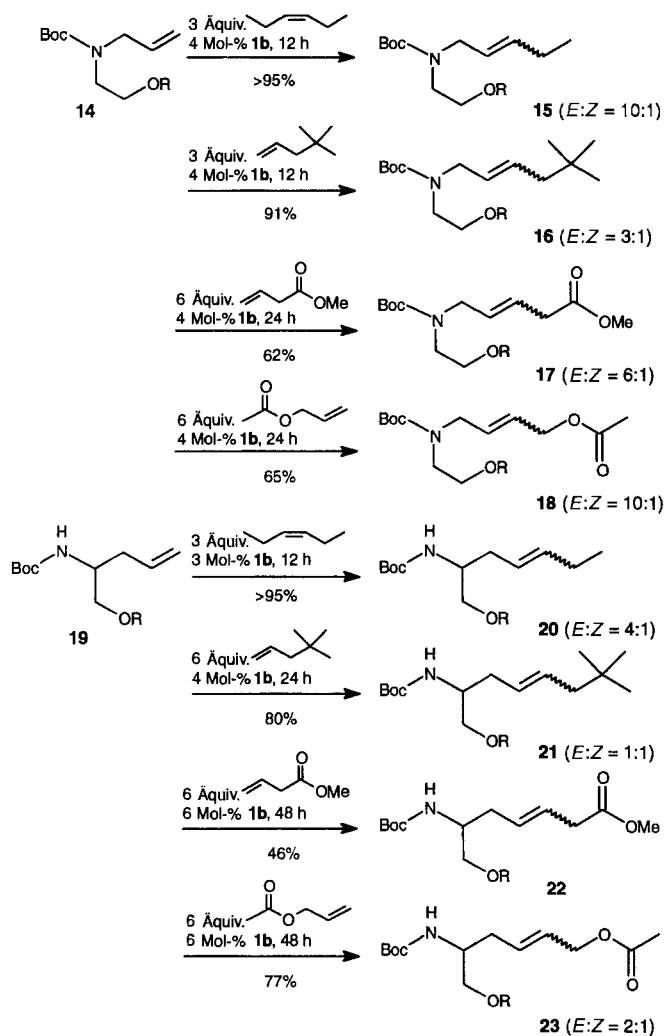


Abb. 2. Ergebnisse der katalytischen Immobilisierung von Olefinen an Tritylpolystyrol-gebundenes *N*-Boc-*N*-allylglycinol **14** und *N*-Boc-*C*-allylglycinol **19**. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

nolharz **19** sind in Abbildung 2 zusammengefaßt^[12]. *cis*-Hexen wurde als schwerflüchtiges Propenäquivalent eingesetzt. Die Beispiele demonstrieren, daß Kreuzmetathesen zwischen gelösten und immobilisierten Olefinen in brauchbaren Ausbeuten durchgeführt werden können. Diese Reaktion ist interessant, da sie eine katalytische Immobilisierung gelöster Verbindungen durch C,C-Bindungsknüpfung ermöglicht. Die Toleranz der verwendeten Katalysatoren gegenüber Stickstoff- und Sauerstoff-haltigen funktionellen Gruppen läßt vermuten, daß sehr verschiedenartige Substrate nach diesem Prinzip miteinander gekuppelt werden können.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur rutheniumkatalysierten Ringschlußmetathese: Unter Ausschluß von Feuchtigkeit und Luft wurden 200–500 mg des Tritylpolystyrol-gebundenen Diolefins im angegebenen Lösungsmittel (10 ml g⁻¹ Harz) mit dem Katalysator versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Harz mit Toluol sowie abwechselnd je fünfmal mit Chloroform sowie Methanol gewaschen. Zur Abspaltung wurde mit 25proz. Trifluoressigsäure in Chloroform (10 ml g⁻¹) suspendiert und 5 min geschüttelt. Nach Zugabe von 1 mL Methanol wurde erneut 5 min geschüttelt. Nach Abtrennung der flüssigen Phase wurde das Harz noch zweimal mit je 2 mL Chloroform/Methanol (v/v = 1/1) gewaschen. Die flüssigen Phasen wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Der Umsatz wurde durch analytische RP-HPLC oder GC ermittelt. Anschließend wurde das Metatheseprodukt chromatographisch gereinigt und charakterisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur rutheniumkatalysierten Kreuzmetathese^[12]: Die Reaktionen wurden nach Zugabe des löslichen Olefins wie zuvor beschrieben durchgeführt. Der Katalysator wurde in zwei Schritten beim Start der Reaktion und nach der Hälfte der angegebenen Reaktionszeit zugegeben. Nach gründlichem Waschen wurde das Polymer in Chloroform (10 ml g⁻¹ Harz) suspendiert. Nach Zugabe eines Tropfens Trifluoressigsäure (intensive Rotfärbung der Harzperlen) wurde kurz geschüttelt und anschließend mit Methanol (2 ml g⁻¹ Harz) gequenchet. Nach zweimaligem Nachwaschen mit Chloroform/Methanol (v/v = 1/1) wurden die Waschphasen vereinigt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Dünnschichtchromatographisch wurde sichergestellt, daß die Urethanfunktion während der Abspaltung vom Harz intakt blieb. Die Produkte wurden chromatographisch gereinigt und charakterisiert.

Eingegangen am 16. Oktober 1995,
ergänzte Fassung am 10. Mai 1996 [Z 8477]

Stichworte: Festphasensynthesen · Heterocyclen · Katalysen · Metathese · Rutheniumverbindungen

- [1] a) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858; b) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- [2] a) H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833; b) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446.
- [3] Beispiele für Ringschlußmetathese: a) A. F. Houry, Z. Xu, D. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943; b) C. M. Huwe, O. C. Kiehl, S. Blechert, *Synlett* **1996**, 65; Ringöffnung: c) M. F. Schneider, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 410; Kreuzmetathese: d) W. E. Crowe, D. R. Goldberg, Z. J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2117.
- [4] Aktuelle Übersichten zur kombinatorischen Chemie: a) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17; b) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233; c) *ibid.* **1994**, *37*, 1385.
- [5] Physikalische und spektroskopische Eigenschaften von Tentakelpolymeren: E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 113.
- [6] Zur Herstellung von **2** wurde Tentagel-S-*N*-Hydroxysuccinimidester (Rapp-Polymere, Tübingen) in Dichlormethan mit Diallylamin versetzt. Tentagel S ist ein Polystyrol-Polyethylenglycol-Propylkopolymer.
- [7] *N*-Allylierungen erfolgten in Anlehnung an: C. M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1621.
- [8] Chlortriethylpolystyrolharz wurde hergestellt und modifiziert entsprechend: J. M. J. Frechet, L. J. Nuyens, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 926.
- [9] Beladungen wurden durch HPLC- oder GC-Vergleich des Filtrats nach trifluoressigsaurer Abspaltung von einer definierten Harzmenge (5–20 mg) mit einer Standardlösung der entsprechenden authentischen Verbindung ermittelt.
- [10] **13** wurde mehrmals mit 10proz. Trifluoressigsäure in Dichlormethan behandelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit Methanol und K₂CO₃ im Überschuß versetzt, geschüttelt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. **13b** wurde säulenchromatographisch in einer Gesamtausbeute von 60% isoliert und charakterisiert. Die Zuordnung der Diastereomeren erfolgte durch NOE-Messungen. Ausgewählte spektroskopische Daten: **13b-syn**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.24 (m, 5H), 5.94–6.01 (m, 1H), 5.63 (ddd, 1H, J = 10 Hz, 4 Hz, 2 Hz), 3.97 (dd, 1H, J = 10 Hz, 5 Hz), 3.82–3.76 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 3.5 Hz), 3.60 (dd, 1H, J = 10.5 Hz, 5 Hz), 2.31–2.15 (m, 2H); ¹³C-NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ = 144.5 (C), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 65.8 (CH₂), 57.6 (CH), 57.1 (CH), 34.5 (CH₂); MS: m/z (%) 189 (0.5) [M⁺], 188 (2), 170 (2), 158 (100), 141 (18), 131 (8), 115 (17), 106 (35), 91 (32), 77 (12), 65 (5), 55 (7); hochaufgelöstes MS: ber. für C₁₂H₁₄NO [M⁺–H]: 188.1075, gef.: 188.1075. **13b-anti**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.24 (m, 5H), 6.05–5.98 (m, 1H), 5.69 (ddd, 1H, J = 10 Hz, 4 Hz, 2.5 Hz), 3.96 (dd, 1H, J = 10 Hz, 4 Hz), 3.61–3.48 (m, 3H), 2.38–2.19 (m, 2H); ¹³C-NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ = 143.7 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 62.9 (CH₂), 55.1 (CH), 50.9 (CH), 32.6 (CH₂); MS: m/z (%) 189 (0.5) [M⁺], 188 (1), 170 (2), 158 (100), 141 (18), 131 (6), 115 (15), 104 (10), 91 (25), 77 (7), 65 (6), 53 (4); hochaufgelöstes MS: ber. für C₁₂H₁₄NO [M⁺–H]: 188.1075, gef.: 188.1075.
- [11] Die entsprechenden Dimere 4-Octendiol und 2-Butendiol wurden nach Abspaltung vom Harz als E/Z-Gemische isoliert.
- [12] Die angegebenen Katalysatormengen beziehen sich auf die Komponente in Lösung. Nach saurer Abspaltung wurde die Ausbeute, bezogen auf die immobilisierte Komponente, durch GS bestimmt. Die E/Z-Verhältnisse wurden ebenfalls gaschromatographisch ermittelt und ¹H-NMR-spektroskopisch durch Chromatographie an Kieselgel gereinigten Verbindung zugeordnet.