

Rutheniumkatalysierte Cyclisierungen: mehr als „nur“ Olefinmetathese!

Bernd Schmidt*

Stichwörter:

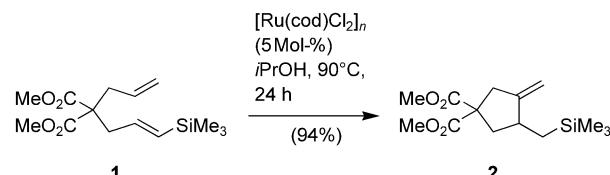
Alkene · Alkine · Cyclisierungen · Homogene Katalyse ·
Metathesen · Ruthenium

Das große Interesse an Olefinmetathese-Katalysatoren mit Rutheniumzentren^[1] hat in jüngster Zeit zur gehäuften Beschreibung nicht metatheseartiger Reaktionsmuster dieser Komplexe geführt.^[2] Oft wurden solche Reaktionswege durch die genaue Analyse der Nebenprodukte bei Olefinmetathesen entdeckt. Beispielsweise treten katalysierte Doppelbindungsomerisierungen von Metathesevorstufen häufig dann auf, wenn die Olefinmetathese sehr langsam verläuft. In diesem besonderen Fall gibt es Hinweise darauf, dass die Isomerisierung durch eine Ruthenium-Hydrid-Spezies vermittelt wird, die unter den Reaktionsbedingungen entsteht oder als Verunreinigung im Präkatalysator enthalten ist.^[3] Diese Befunde haben zur Entwicklung einer präparativ nützlichen Olefinmetathese-Isomerisierungs-Sequenz geführt, bei der ein Olefinmetathese-Katalysator im Anschluss an die Olefinmetathese in einen Isomerisierungs-Katalysator überführt wird.^[4]

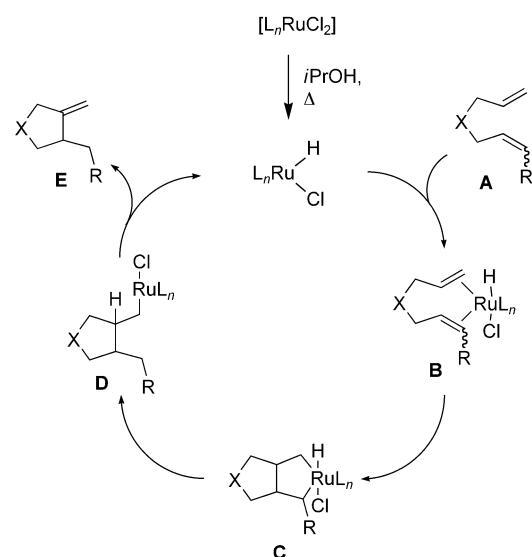
In den letzten Jahren wurden einige Reaktionen beschrieben, bei denen Ringschlussmetathese und Cycloisomerisierung von α,ω -Dienen konkurrieren.^[5] Während übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierungen von α,ω -Dienen bereits länger bekannt sind,^[6] wurde die Anwendung von Rutheniumkatalysatoren für diese Umsetzungen erst in den letzten Jahren durch Itoh

et al. untersucht.^[7] So führt beispielsweise die Reaktion des unsymmetrischen Diallylmalonats **1** mit guter Ausbeute und Selektivität zum Methylenyclopentan **2** (Schema 1). Itoh et al. fanden Hinweise darauf, dass eine in situ gebildete Ruthenium Hydrid-Verbindung die katalytisch aktive Spezies in dieser Umsetzung ist, allerdings weicht die beobachtete Regioselektivität von der erwarteten ab. Diese Befunde haben dazu geführt, dass für rutheniumkatalysierte Cycloisomerisierungen ein neuartiger Mechanismus postuliert wurde:^[8] Man nimmt an, dass durch Reaktion des Präkatalysators mit dem Lösungsmittel 2-Propanol ein katalytisch aktiver Rutheniumhydridokomplex entsteht. Koordination des Substrats **A** führt zum π -Komplex **B**, der eine oxidative Cyclisierung zum Ruthenacyclopentan **C** eingeht. Reduktive Eliminierung zur Rutheniumalkylspezies **D** und β -Hydrideliminierung unter Freisetzung von **E** vervollständigen den Katalysezyklus (Schema 2).

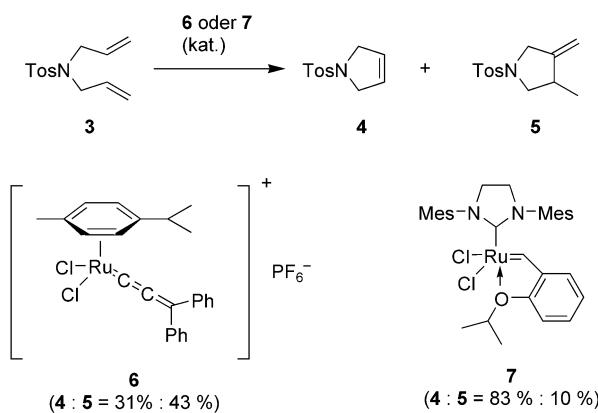
Es ist nicht klar, ob dieser Mechanismus bei der Bildung von Cycloisomerisierungsprodukten als Nebenprodukt in Olefinmetathesen folgt wird. Fürstner und Dixneuf et al.^[9] führen die Produktverteilung bei der Umsetzung von *N*-Tosyldiallylamin (3) mit dem kationischen Allenylidenkomplex **6** auf die intrinsische Reaktivität des Präkatalysators zurück. Blechert et al. postulieren auf der Basis von NMR-Experimenten, dass bei der Umsetzung von **3** mit dem Präkatalysator **7** ein Zersetzungsprodukt von **7** entsteht, das



Schema 1. Rutheniumkatalysierte Cyclisierung des unsymmetrischen Diallylmalonats **1**.



die Cycloisomerisierung, nicht jedoch die Olefinmetathese katalysiert (Schema 3).^[10]



Schema 3. Cycloisomerisierungsprodukte als Nebenprodukte bei Olefinmetathesen. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, Tos = *p*-Toluolsulfonyl.

Während Metathese- und Cycloisomerisierungspfad bei der Cyclisierung von α,ω -Dienen durch die Produktverteilung unterschieden werden können, ist die Situation bei der Eninmetathese komplizierter. Unter Eninmetathese versteht man die Cyclisierung eines Enins zu einem Vinylcycloalken oder Vinylheterocycloalken. Anders als bei der Olefin- oder Alkinmetathese sind die Ausgangsverbindungen und die Cycloisierungsprodukte also Isomere. Die erste Cycloisierung dieser Art wurde 1985 von Katz und Sivavec beschrieben. Sie entdeckten die katalytische Aktivität von Fischer-Carbenkomplexen des

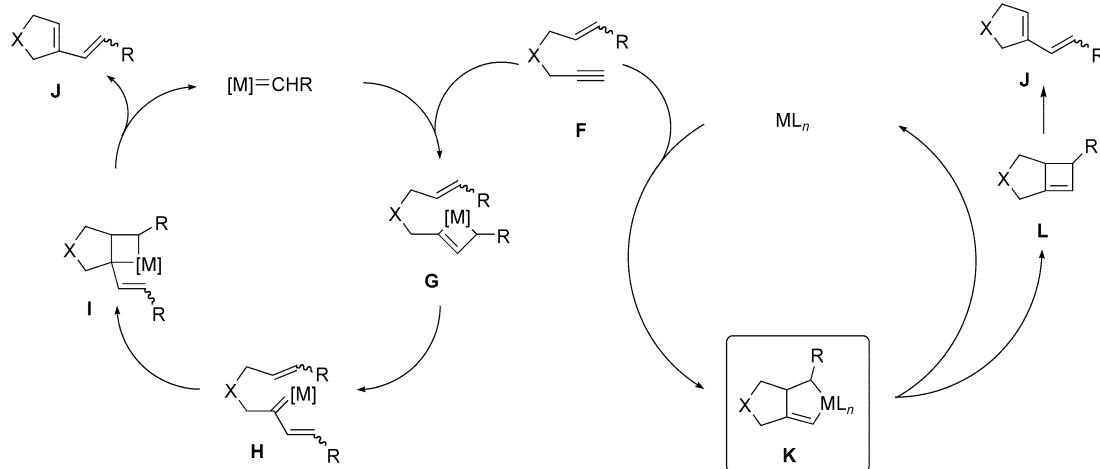
Wolframs in dieser Transformation.^[11] Wenig später berichteten Trost und Tanoury über die Vermittlung der gleichen Cyclisierung durch Palladiumkomplexe mit gänzlich unterschiedlicher Struktur.^[12] In den folgenden Jahren wurden weitere Präkatalysatoren für die Eninmetathese gefunden. Diese Präkatalysatoren lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Übergangsmetallkomplexe mit Carbenliganden (insbesondere die aus der Olefinmetathese bekannten Präkatalysatoren mit Molybdän- und Rutheniumzentren) und

solche ohne Carbenliganden (z. B. $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2]$,^[13] $[\{\text{RuCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$,^[14] PtCl_2 ^[15] und $[\text{IrCl}(\text{CO})_3]_n$).^[16] Im Allgemeinen wird angenommen, dass die Reaktionen dieser beiden Gruppen von Präkatalysatoren nach unterschiedlichen Katalysezyklen verlaufen (Schema 4).^[17]

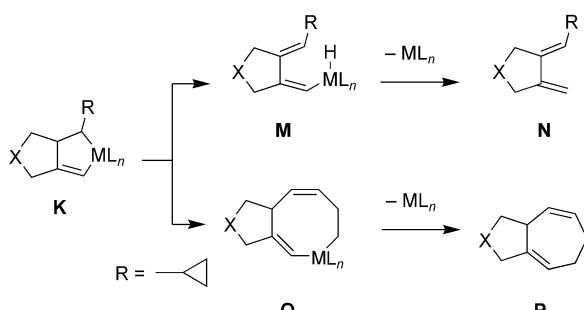
Für Metallcarbenkatalysatoren wird ein Mechanismus postuliert, der – ähnlich dem der Olefinmetathese – auf einer Sequenz von formalen $[2+2]$ -Cycloadditions- und $[2+2]$ -Cycloreversionschritten beruht (Schema 4, links). Intermediär treten Metallacyclobuten-Zwischenstufen **G** auf. Durch

elektrocyclische Ringöffnung entstehen neue Carbenkomplexe **H**, die wie bei der ringschließenden Olefinmetathese reagieren.^[18] Der alternative Mechanismus (Schema 4, rechts) wird bevorzugt dann angenommen, wenn keine Metallcarbenfunktion im Präkatalysator vorliegt. Er beruht ähnlich dem Mechanismus der Cycloisomerisierung von α,ω -Dienen (Schema 2) auf der oxidativen Cyclisierung zu einem Metallacyclopenten **K**. Im Unterschied zur Diencycloisomerisierung geht das metallacyclische Intermediat **K** aber eine reduktive Eliminierung unter Bildung eines gespannten Cyclobutenderivats **L** ein, dessen elektrocyclische Ringöffnung das Vinylcycloalken **J** ergibt. Die gleichen Eninmetatheseprodukte **J** entstehen also abhängig von der Struktur des Katalysators nach zwei unterschiedlichen Mechanismen. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass mit PtCl_2 als Katalysator noch ein dritter Mechanismus ins Spiel kommt.^[19]

Dem Metallacyclopenten **K** kommt eine wichtige Rolle als vielseitiges Zwischenprodukt bei der Cyclisierung von Eninen zu (Schema 5). So verläuft beispielsweise eine weitere Cyclisierung, die En-artige Cycloisomerisierung,^[6] unter β -Hydrideliminierung von **K** zum Hydridokomplex **M**, aus dem durch reduktive Eliminierung das Dien **N** entsteht. Der synthetische Nutzen von Enicyclisierungen kann durch Insertionsreaktionen des Metallacyclopenten-Intermediats **K** noch gesteigert werden. Ein besonders instruktives Beispiel hier-



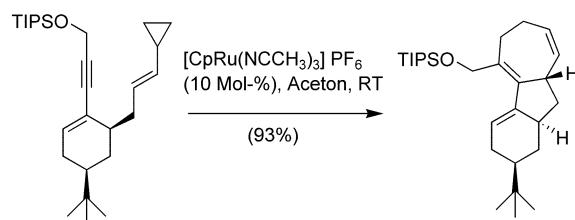
Schema 4. Eninmetathese: Unterschiedliche Präkatalysatoren bedingen unterschiedliche Katalysezyklen. Links: Übergangsmetallkomplexe mit einem Carbenliganden; rechts: Übergangsmetallkomplexe ohne Carbenliganden. $[\text{M}] = \text{Metallkomplexfragment}$.



Schema 5. Das Metallacyclopenten **K** ist ein vielseitiges Zwischenprodukt der Enincyclisierung mit Katalysatoren ohne Carbenliganden (Schema 4).

für ist die von Wender et al. entwickelte [5+2]-Cycloaddition, bei der ein cyclopropylsubstituiertes Enin mit einem Rhodium(I)-Katalysator cycloisomertiert wird.^[20] Trägt das Metallacyclopenten **K** einen Cyclopropylsubstituenten **R**, so erfolgt eine Insertion des Cyclopropanrings in die Metall-Kohlenstoff-Bindung unter Bildung des Metallacyclooctadiens **O** (Schema 5). Durch reduktive Eliminierung entsteht daraus das bicyclische Cycloheptadien **P**.^[21] Trost et al. konnten kürzlich zeigen, dass ein kationischer Rutheniumkomplex die [5+2]-Cycloaddition effizient bei Raumtemperatur katalysiert. Die Reaktion ermöglicht den stereoselektiven Aufbau polycyclischer Systeme mit guten Ausbeuten und hervorragenden Diastereoselektivitäten (Schema 6).^[22]

Rutheniumcarbenkomplexe wie **11** („Grubbs-Katalysatoren“) wurden erstmals 1994 von Mori et al. in der Eninmetathese eingesetzt (Schema 7).^[23] Wie für andere Metallcarbenkomplexe wird auch hier ein Metallacyclobuten-Mechanismus angenommen (Schema 4, links). Mori und Mitarbeiter haben diese Umsetzung in den vergangenen Jahren intensiv untersucht und festgestellt, dass dabei die Reaktivität maßgeblich vom Substitutionsmuster des Substrats abhängt.^[24] Während Enine mit nicht-terminalen Dreifachbindungen glatt die erwarteten Eninmetatheseprodukte ergeben, bleibt die Umsetzung bei Eninen mit terminaler Dreifachbindung bei geringem Umsatz stehen. Dieses Problem wurde von Mori mit einer Inhibition des Katalysators durch das Reaktionsprodukt erklärt und schließlich gelöst, indem die Reaktion unter Ethen anstelle eines Inertgases

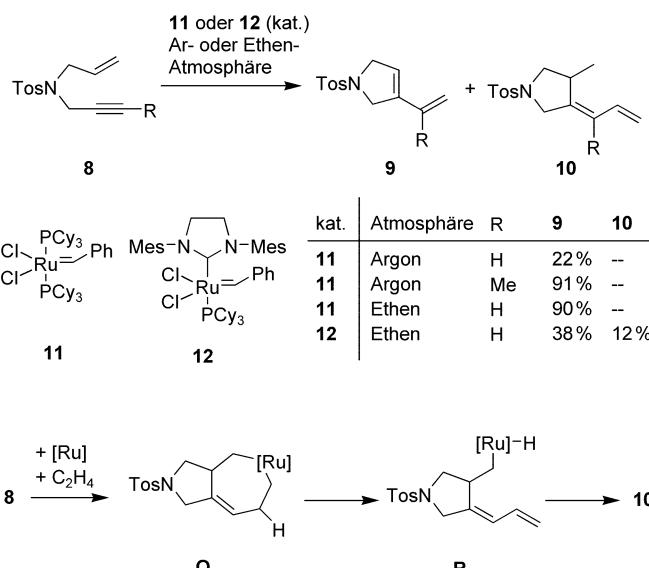


Schema 6. Ein Beispiel für die Anwendung der Ruthenium-katalysierten [5+2]-Cycloaddition bei der stereoselektiven Synthese polycyclischer Systeme. TIPSO = Triisopropylsilyl.^[22]

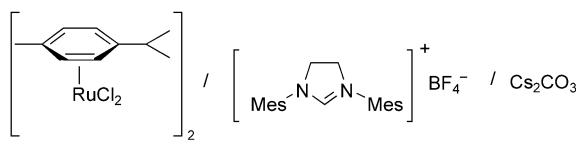
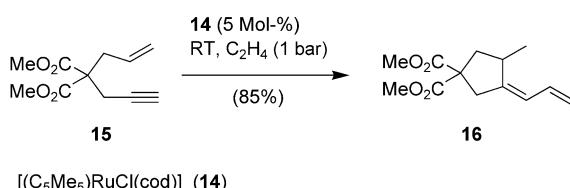
durchgeführt wurde.^[25] Mit einem reaktiveren Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (**12**) erhielt dieselbe Arbeitsgruppe kürzlich nicht nur das Eninmetatheseprodukt **9** ($R=H$), sondern auch das unerwartete Nebenprodukt **10** ($R=H$), dessen Entstehung nicht ohne Weiteres mit dem Metallacyclobuten-Mechanismus erklärt werden kann (Schema 7).^[26] Statt dessen kommt ein Mechanismus in Frage, welcher der oxidativen Cyclisierung über ein Ruthenacyclopenten ähnelt (Schema 4, rechts). Ähnlich wie bei der [5+2]-Cycloaddition erfolgt eine Insertion in die Metall-Kohlenstoff-Bindung; im vorliegenden Fall inseriert Ethen selektiv in die Ru- $C(sp^2)$ -Bindung unter Bildung eines Ruthenacycloheptens **Q**. Der nächste Schritt verläuft jedoch anders als bei der [5+2]-Cycloaddition: Im Intermediat **Q** ist die β -Hydrideliminierung offensichtlich sehr viel günstiger als die erwartete

reduktive Eliminierung, die zu einem Cycloadditionsprodukt führen würde.^[27] Daher wird wahrscheinlich eine neue Rutheniumhydridospezies **R** gebildet, die das Produkt **10** durch reduktive Eliminierung freisetzt (Schema 7).

Mit diesen mechanistischen Annahmen entwickelten Mori und Mitarbeiter ein Verfahren, das die beim Nebenprodukt **10** beobachtete alkenylierende Cyclisierung mit hoher Chemo-, Regio- und *E/Z*-Selektivität nutzt. Hierbei wurden Rutheniumkomplexe als Präkatalysatoren untersucht, die Enincyclisierungen über den Mechanismus der oxidativen Cyclisierung vermitteln sollten. Dixneuf und Mitarbeiter fanden beispielsweise, dass das System **13** (Schema 8) die Cycloisomerisierung von **3** (Schema 3) zum Pyrrolidin **5** mit hoher Selektivität katalysiert.^[28] Enin **15** ergab mit diesem Katalysatorsystem unter Ethenatmosphäre tatsächlich in mäßiger Ausbeute das Cyclisierungsprodukt **16**. Weitere Untersuchungen zeigten,



Schema 7. Eninmetathesen mit den Grubbs-Katalysatoren **11** und **12**.



Schema 8. Ruthenium-katalysierte Enincyclisierungen nach dem Mechanismus mit oxidativer Cyclisierung.

dass der N-heterocyclische Carbenligand in diesem Beispiel keine Rolle spielt. Als bester Prækatalysator wurde schließlich der Pentamethylcyclopentadienylkomplex $[\text{C}_5\text{Me}_5\text{RuCl}(\text{cod})]$ (14; cod = 1,5-Cyclooctadien) identifiziert, der die alkenylierende Cyclisierung von Eninen in guten bis sehr guten Ausbeuten katalysiert. Itoh und Mitarbeiter hatten bereits vorher gezeigt, dass **14** [2+2+2]-Cycloadditionen von α,ω -Diinen mit Alkenen oder Alkinen effizient vermittelt. Auch bei diesen Reaktionen leitet mit großer Wahrscheinlichkeit eine oxidative Cyclisierung den Katalysezyklus ein.^[29]

Gegenwärtig kann noch nicht gesagt werden, ob die Schlüsselbeobachtung, die zur Entwicklung dieser neuen Enincyclisierung geführt hat, die verbreitete Ansicht widerlegt, dass Metallcarbenkomplexe Eninmetathesen nur nach dem Metallacyclobuten-Mechanismus katalysieren können. Es ist nicht klar, ob die beschriebene Bildung von Nicht-Metathese-Nebenprodukten durch den Metathesekatalysator selbst, eine Verunreinigung oder ein Zersetzungprodukt katalysiert wird. Die mechanistische Vielfalt Ruthenium-katalysierter

C-C-Kupplungen^[30] eröffnet allerdings Perspektiven für die Entwicklung neuer katalytischer Reaktionen und Reaktionssequenzen.

- 16

CC1(C)C=CC=CC1

$\text{F}_4^- / \text{Cs}_2\text{CO}_3$

ngen nach

C-C-Kupplungen^[30] eröffnet allerdings Perspektiven für die Entwicklung neuer katalytischer Reaktionen und Reaktionssequenzen.

[1] Übersichtsartikel: S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388; R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413–4450; M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036–2055; A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3013–3043.

[2] B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1259–1262.

[3] A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, B. R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Myrnott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3236–3253.

[4] a) A. E. Sutton, B. A. Seigal, D. F. Finnegan, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13390–13391; b) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816–819; c) B. Schmidt, *Chem. Commun.* **2003**, 1656–1657.

[5] B. Çetinkaya, S. Demir, I. Özdemir, L. Toupet, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *New J. Chem.* **2001**, 25, 519–521.

[6] B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1–16.

[7] Y. Yamamoto, N. Ohkoshi, M. Kameda, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2178–2179.

[8] Y. Yamamoto, Y. Nakagai, N. Ohkoshi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6372–6380.

[9] A. Fürstner, M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1847–1857.

[10] S. J. Connon, S. Blechert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1873–1876.

[11] T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737–738.

[12] B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1636–1637.

[13] B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824–832.

[14] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6049–6050.

[15] N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics* **1996**, 15, 901–903.

[16] N. Chatani, H. Inoue, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4433–4436.

[17] Übersichtsartikel zur Eninmetathese: M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 133–154; C. S. Poulsen, R. Madsen, *Synthesis*, **2003**, 1–18.

[18] Für eine Diskussion der Mechanismen von Eninmetathesen, die durch Carbenkomplexe katalysiert werden: M. P. Schramm, D. S. Reddy, S. A. Kozmin, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4404–4407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4274–4277.

[19] A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8305–8314.

[20] P. A. Wender, H. Takahashi, B. Witulski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4720–4721.

[21] C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813–834.

[22] B. M. Trost, H. C. Shen, *Angew. Chem. 2001*, 113, 2375–2378; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2313–2316.

[23] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020–1022.

[24] T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678–693.

[25] M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082–6083.

[26] M. Mori, N. Saito, D. Tanaka, M. Takimoto, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5606–5607.

[27] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49–92.

[28] D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 3335–3341.

[29] Y. Yamamoto, R. Ogawa, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2000**, 549–550.

[30] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2067–2096.