

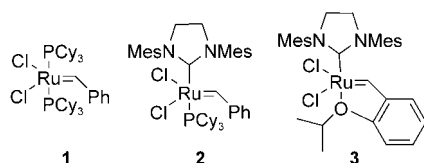
# Staffel-Ringschlussmetathese – eine Strategie für reaktivere und selektivere Metathesereaktionen

Debra J. Wallace\*

## Stichwörter:

Alkene · Cyclisierungen · Dienine · Metathese · Ruthenium

Die große Bedeutung der Metathesechemie in der organischen Synthese steht außer Frage, und in den vergangenen zehn Jahren wurden entscheidende Fortschritte in der Ringschluss-, Ringöffnungs- und Kreuzmetathese erzielt.<sup>[1]</sup> Insbesondere Ringschlussmetathesen mit den luftstabilen, kommerziell erhältlichen Rutheniumalkylidenkatalysatoren wie **1**,<sup>[2]</sup> **2**<sup>[3]</sup> und **3**<sup>[4]</sup> finden breite Anwendung bei vielfältigen Cyclisierungen (Schema 1). Als Substrate dienen

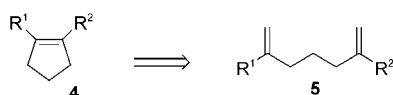


**Schema 1.** Kommerzielle Rutheniumalkylidenkatalysatoren; Cy = Cyclohexyl, Mes = 2,4,6-Tri-methylphenyl.

Alkene, Alkine und Enine, und selektive Bildungen eines oder gar mehrerer Ringe sind vielfach beschrieben. Trotz des großen Erfolges der Metathesechemie führen niedrige Reaktivitäten oder Selektivitäten in manchen Fällen zu unbefriedigenden Ergebnissen. In vielen Arbeitskreisen wird daher versucht, die Ringschlussmetathese (RCM) zu einer universell anwendbaren Methode weiterzuentwickeln. Eine der jüngsten

Entwicklung hierbei ist die „Staffel-RCM“ („relay RCM“).

In der Vergangenheit hat sich oft gezeigt, dass vierfach substituierte Alkene wie **4** durch Ringschlussmetathese mit Katalysatoren der ersten Generation (z. B. **1**) schwer synthetisierbar sind (Schema 2). Der Kern des Problems



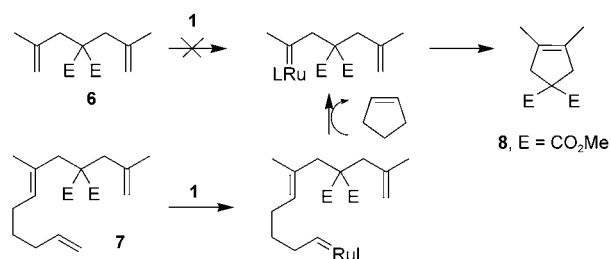
**Schema 2.** Ein bekannt schwieriger Prozess: die Synthese vierfach substituierter Alkene durch RCM.

bestand stets darin, dass der Katalysevorgang an einer der sterisch gehinderten Alkengruppen in acyclischen Dienen wie **5** ausgelöst werden muss.<sup>[5]</sup> Selbst mit Katalysatoren der zweiten Generation<sup>[6]</sup> versagte die Synthese vierfach substituierter Olefine bisweilen,<sup>[7]</sup> sodass verstärkt nach neuen Methoden wie der hier diskutierten Staffel-RCM gesucht wurde.

Das Funktionsprinzip dieser Methode geht darauf zurück, dass der Katalysezyklus bei sterisch anspruchsvollen Dienen zwar schwer in Gang zu bringen ist, die intramolekulare Reaktion eines Rutheniumalkylidens und die nachfolgende Reaktion des zuvor nicht zugänglichen Alkylidens aber leicht ablaufen. Folglich brauchte es lediglich eine Methode zur intramolekularen Erzeugung des Startalkylidens, um die Ge-

samtreaktion ausführen zu können.<sup>[8]</sup> Der besondere Trick bei der Staffel-RCM besteht darin, eine Alkylkette mit einer sterisch frei zugänglichen Alkengruppe (die Staffeleinheit) temporär an das Substrat zu koppeln. Die Alkylkette ist so positioniert, dass in einem kinetisch bevorzugten Prozess ein fünfgliedriger Ring abgespalten wird und das Ruthenium an die sterisch gehinderte Stelle wandert. Eine Anwendung dieser Methode beschrieben Hoyer et al. (Schema 3):<sup>[9]</sup> Das Dien **6** geht in Gegenwart des Katalysators **1** keine Cyclisierung ein, nach Anbringen der Staffeleinheit aber reagiert die terminale Alkengruppe in **7** mit dem Katalysator.<sup>[10]</sup> Unter Abspaltung von Cyclopenten koordiniert das Rutheniumkomplexfragment nun an das sterisch anspruchsvolle Kohlenstoffatom des ursprünglichen Diens. Eine normale Ringschlussreaktion ergibt schließlich das gewünschte Produkt **8**.

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte eine Reihe von Substraten, die, zumindest mit dem Katalysator der ersten Generation, unter Standard-RCM-Bedingungen größtenteils unreaktiv sind.<sup>[9]</sup> So gelingt z. B. die Synthese des Butenolids **9** ausgehend von **10** oder **11** in Gegenwart des Katalysators **1**, wenn der Prozess durch Reaktion der termi-



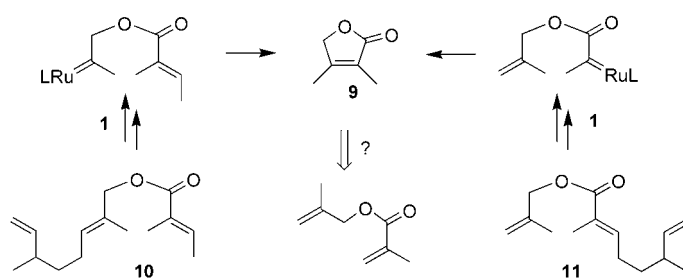
**Schema 3.** Staffel-RCM zur Synthese tetrasubstituierter Olefine.

[\*] Dr. D. J. Wallace  
Department of Process Research  
Merck Sharp and Dohme Research  
Laboratories  
Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire,  
EN11 9BU (Großbritannien)  
Fax: (+44) 199-247-0437  
E-mail: debra.wallace@merck.com

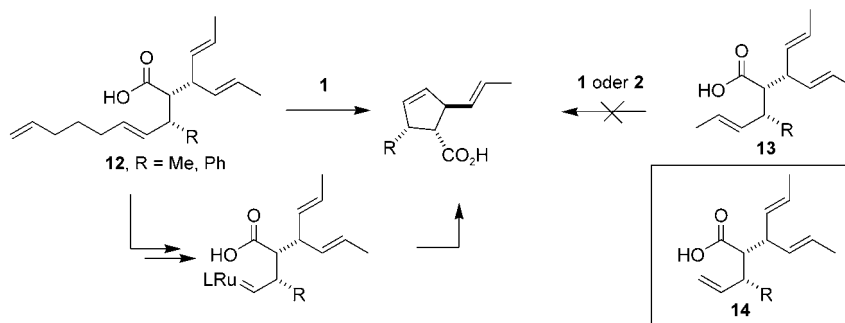
nalen Alkengruppen mit dem Komplex gestartet wird (Schema 4). In diesem Beispiel wird mit der Staffelmethode nicht nur eine sterische Hinderung, sondern auch eine elektronische Desaktivierung umgangen, denn die intermolekulare Reaktion des Katalysators **1** mit elektronenarmen Doppelbindungen gelingt normalerweise nicht, selbst wenn diese unsubstituiert sind.<sup>[11]</sup>

Auch die Bildung unsubstituierter cyclischer Alkene kann sich als schwierig erweisen, falls substituierte Alkene als Ausgangsverbindung eingesetzt werden. Diesbezüglich entwickelten Robinson et al. eine diastereoselektive RCM-Reaktion, bei der in das Substrat **12** eine Startergruppe eingeführt wird, die das Rutheniumzentrum an die gewünschte Doppelbindung bringt und so den Ringschlussprozess auslöst.<sup>[12]</sup> Auf diese Weise ist außerdem sichergestellt, dass die intramolekulare Cyclisierung den stereodifferenzierenden Schritt bildet, und dass nicht etwa eine intermolekulare Differenzierung zwischen zwei diastereotopen Gruppen und dem Katalysator auftritt (Schema 5). Mit dem verkürzten Derivat **13** gelang die Reaktion nicht, es ist aber wahrscheinlich, dass das Substrat **14** – zusammen mit einem Katalysator der zweiten Generation (**2** oder **3**) – eine geeignete Ausgangsverbindung für diese Umwandlung ist.

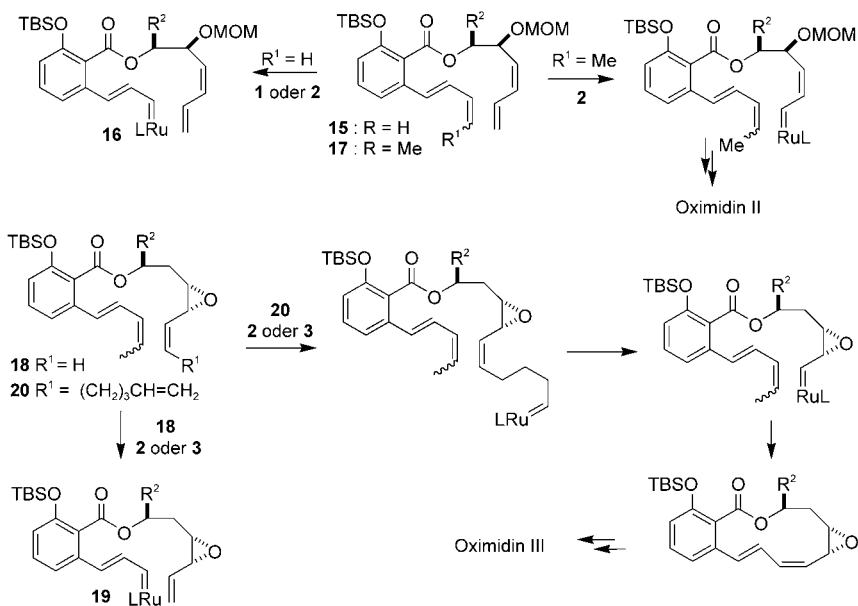
Ein anderes Problem bei Metathesereaktion liegt vor, wenn der Rutheniumkatalysator mit einem Alken zu einem besonders stabilen Alkylden reagiert, das keine nachfolgende Ringschlussreaktion eingeht. Eine Lösung wäre es, die nichtreagierende Stelle zu blockieren oder die andere, potenziell reagierende Position durch eine Staffel-Strategie zu aktivieren. Bei ihrer kürzlichen Synthese von Oximidin II untersuchten Porco et al. die RCM von Substraten wie **15** (Schema 6).<sup>[13]</sup> Bei diesem Substrat ergab die bevorzugte Reaktion des *trans*-Dien-Teils mit einem der Katalysatoren **1** oder **2** das stabilisierte Alkylden **16**, das keine weitere Reaktion einging. Nach Blockieren dieser Position durch einen Methylsubstituenten (Bildung von **17**) konnte der Katalysezyklus am *cis*-Dien ausgelöst und der gewünschte Makrocyclus gebildet werden, wenn auch in mäßiger Ausbeute. Bei der eng verwandten Synthese von Oximidin III wurde ausgehend vom



**Schema 4.** Staffelmethode nach Hoya et al., die sowohl eine sterische Hinderung als auch eine elektronische Desaktivierung umgeht.



**Schema 5.** Intramolekulare Differenzierung diastereotoper Gruppen mithilfe einer Staffelmethode.



**Schema 6.** Synthese von Oximidin III nach Porco et al. unter Anwendung einer Staffelmethode, die die Bildung des unreaktiven Alkyldens **19** umgeht. MOM = Methoxymethyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Substrat **18** jedoch selbst mit Katalysatoren der zweiten Generation nicht das gewünschte Ringschlussprodukt erhalten.<sup>[14]</sup> Ursache war erneut die Bildung eines stabilisierten Alkyldens, **19**, das keine signifikante Weiterreaktion einging, was darauf schließen lässt, dass die

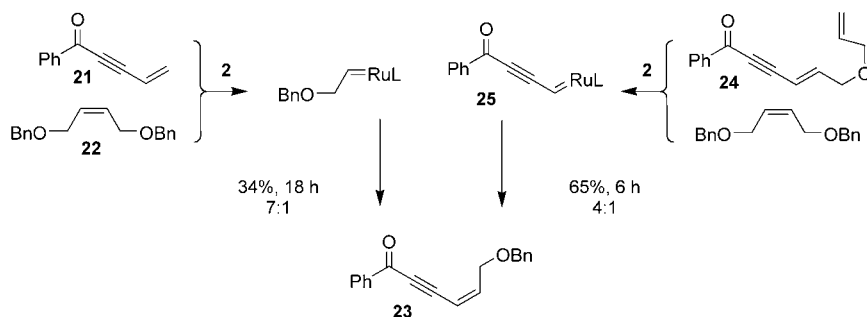
Vinylepoxidumgebung aus sterischen Gründen nur schlecht mit dem Katalysator wechselwirken kann, sodass selbst ein dreifach substituiertes Olefin bereitwilliger reagiert. Das Problem wurde gelöst, indem eine Staffelgruppe an der Vinylepoxidumgebung angebracht wurde.

Das erhaltene Derivat **20** war in der Lage, das Ruthenium an die gewünschte Vinylepoxidposition zu bringen. Die folgende Ringschlussreaktion verlief unter milden Bedingungen und war effizienter als die entsprechende Cyclisierung in der Oximidin-II-Route.

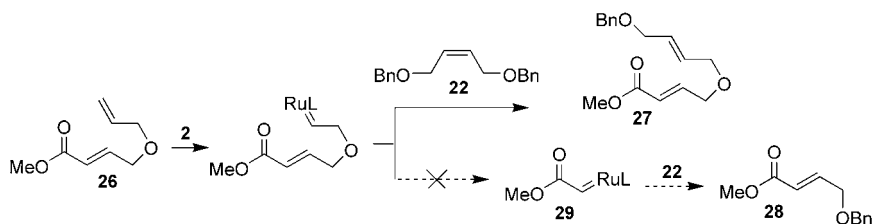
Eine ähnliche Strategie wurde durch Lee et al. zur Erhöhung von Reaktivität und Ausbeuten in Kreuzmetathesereaktionen genutzt (Schema 7).<sup>[15]</sup> Die Reaktion des Enins **21** mit dem Alken **22** lieferte das Kreuzmetatheseprodukt **23** mit guter Z-Selektivität, allerdings niedriger Ausbeute und Reaktivität (18 h, 34%). Die Autoren vermuten, dass die Reaktion am Alken ausgelöst wird und dass eine geringe Reaktivität des konjugierten Enins verglichen mit dem propagierenden Alkyliden die Reaktion stark verlangsamt. Um das System hin zum konjugierten Eninalkyliden „umzuleiten“, wurde das verlängerte Substrat **24** hergestellt. Dieses bildete durch einen Staffelprozess das zuvor unzugängliche Alkyliden **25**, von dem erwartet wurde, dass es bereitwilliger mit dem Alken reagiert. Tatsächlich wurde eine effizientere Reaktion beobachtet (6 h, 64 %). Bei Anwendung der Staffelmethode wurde bei allen verwendeten Substraten eine geringere Z-Selektivität beobachtet, was darauf hinweist, dass bei beiden Reaktionsrouten unterschiedliche reagierende Spezies beteiligt sind.

Diese Studie zeigt eine Einschränkung der Staffelmethode auf, die zum Problem wird, wenn die intramolekulare Bildung des fünfgliedrigen Ringes auf dem Weg zum „schwierigen“ Alkyliden nicht hinreichend begünstigt ist, um eine alternative intra- oder intermolekulare Reaktion zu verdrängen. Wie in Schema 8 gezeigt ist, ergibt die Reaktion des Alkens **26** mit **22** das Dien **27** statt des erwarteten Produkts **28**, was bedeuten muss, dass die Cyclisierung am elektronenarmen Olefin zum Alkyliden **29** langsamer verläuft als die konkurrierende intermolekulare Kreuzmetathese.<sup>[16]</sup>

Selektivitätsprobleme können in der Metathesechemie dann auftreten, wenn bei einem Ringschlussprozess mehr als ein Ring gebildet wird. Ein Schlüsselfaktor, der über das Ergebnis einer Dienin-RCM entscheidet, ist die Position, an der der Katalysator angreift und den Zyklus in Gang bringt. Diese Posi-



**Schema 7.** Unterschiedliche propagierende Spezies ergeben unterschiedliche Reaktivitäten und Selektivitäten bei Kreuzmetathesen. Bn = Benzyl.

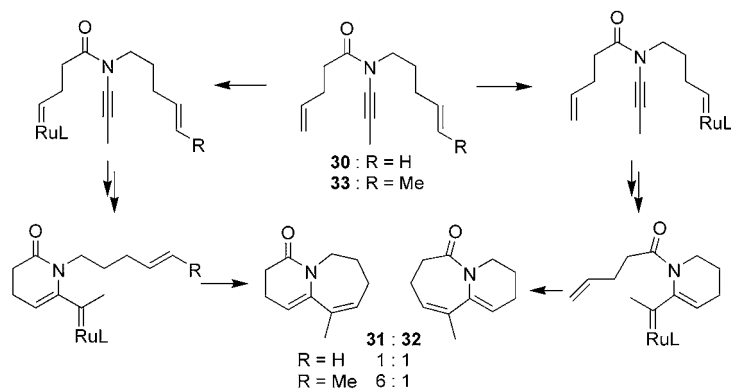


**Schema 8.** Die Kreuzmetathese mit dem Alken **22** ist gegenüber dem intramolekularen Ringschluss bevorzugt.

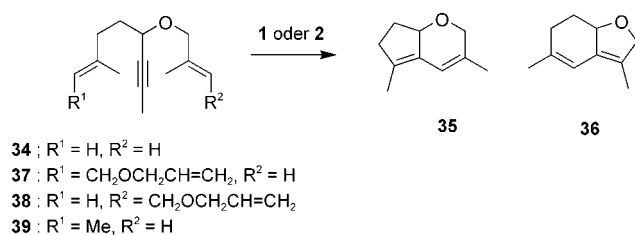
tion lässt sich so einrichten, dass die Reaktion hin zum gewünschten Produkt gelenkt wird.<sup>[17]</sup> Wie in Schema 9 gezeigt ist, ergibt das Substrat **30** mit dem Katalysator **2** ein 1:1-Gemisch der Produkte **31** und **32**. Grund ist, dass der Katalysator nicht zwischen den beiden sterisch ungehinderten terminalen Alkengruppen unterscheiden kann.<sup>[18]</sup> Selektivität kann in vielen Fällen hergestellt werden, indem man eine der Olefingruppen sterisch abschirmt oder elektronisch deaktiviert. In obigem Beispiel ergab das methylierte Substrat **33** ein 6:1-Gemisch von **31** und **32**; viele weitere Beispiele für eine derartige Steue-

rung der Dieninmetathese wurden beschrieben.<sup>[19]</sup>

Eine andere Strategie zur Steuerung der Dieninmetathese beruht auf der Einführung einer Staffelgruppe, um die Startreaktion des Katalysators zu lenken.<sup>[9]</sup> Wie in Schema 10 gezeigt ist, ergab das Dienin **34** mit dem Katalysator **2** ein 1:2-Gemisch von **35** und **36**, wohingegen mit den Staffelsubstraten **37** und **38** und dem gleichen Katalysator Verhältnisse von 1:7 bzw. 5:1 erhalten wurden. Mit dem weniger reaktiven Katalysator **1** der ersten Generation wurde sogar fast vollständige Selektivität erzielt. Da die Olefingruppen in



**Schema 9.** Eine Dieninmetathese kann durch Abschirmen einer der Angriffsstellen des Katalysators hin zum gewünschten Produkt gelenkt werden.



**Schema 10.** Anwendung der Staffelmethode zur Steuerung der Dieninmetathese.

diesem Substrat bereits substituiert sind, hätte die Einführung einer blockierenden Gruppe an einer der Alkengruppen (z.B. zur Bildung von **39**) wahrscheinlich eine niedrige Reaktivität zur Folge, wenn auch eine gewisse Selektivität erreicht würde.

Zusammengefasst lassen sich mithilfe der kürzlich entwickelten Staffelmethode bislang als schwierig geltende Metathesereaktionen ausführen. Durch Einführung eines „Anhängsels“ mit einer reaktiven Alkengruppe können problematische intermolekulare Reaktionen zwischen häufig eingesetzten Alkyldenkatalysatoren und elektronisch oder sterisch deaktivierten Alkenen durch bereitwillig ablaufende intramolekulare Varianten ersetzt werden. Auf diese Weise wurden bislang undurchführbare Umwandlungen realisiert und außerdem ein Mechanismus zur Steuerung von Dienin-Cyclisierungen etabliert. In Anbetracht der Leichtigkeit, mit der Staffelsubstrate hergestellt werden können, ist davon auszugehen, dass viele weitere Beispiele für eine Anwendung dieser Strategie folgen werden.

Online veröffentlicht am 23. Februar 2005

- [1] Übersichten über Metathesereaktionen: a) *Tetrahedron* **1999**, 55, 8141 (*Symposium-in-Print*; Hrsg.: M. L. Snapper, A. H. Hoveyda); b) „Alkene Metathesis

- in Organic Synthesis“: *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1; c) S. Blechert, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1393; d) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012; e) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18; f) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900; g) R. E. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592; h) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199.
- [2] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.
- [3] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953.
- [4] a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168; b) S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9973.
- [5] T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7310.
- [6] a) Siehe Lit. [3–5]; b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247; c) A. Briot, M. Bujard, V. Gouverneur, S. P. Nolan, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1517; d) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2403; e) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9318.

- [7] Abhilfe schuf in einigen Fällen die Verwendung von Molybdänkatalysatoren; siehe z.B. S. E. Denmark, S.-M. Yang, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9695.
- [8] Geminal disubstituierte Rutheniumalkylidene wurden erzeugt und in RCM-Reaktionen von Dieninen eingesetzt: S.-H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1073.
- [9] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10210.
- [10] a) M. Ulman, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, 17, 2484; b) T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1123.
- [11] a) M. Ulman, T. R. Belderrain, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4689; b) T.-L. Choi, C. W. Lee, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10417; c) K. Basu, J. A. Cabral, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5453.
- [12] J. Robinson, A. D. Piscopio, L. Zhu, *Abstracts of Papers*, 226th National Meeting of the American Chemical Society, New York, American Chemical Society, Washington, ORGN-118.
- [13] X. Wang, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6040.
- [14] X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3601.
- [15] E. C. Hansen, D. Lee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2035.
- [16] Im Unterschied dazu verläuft die Cyclisierung von **11** (siehe Schema 4) auch in Gegenwart von Konkurrenzreaktionen bevorzugt an der elektronenarmen Olefingruppe.
- [17] Übersichten zur Eninmetathese: a) C. S. Poulsen, R. Madsen, *Synthesis* **2003**, 1; b) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317.
- [18] J. Huang, H. Xiong, R. P. Hsung, C. Rameshkumar, J. A. Mulder, T. P. Grebe, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2417.
- [19] Siehe z.B.: a) C.-J. Wu, R. J. Madhusaw, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7889; b) T. Honda, H. Namiki, K. Kaneda, H. Mizutani, *Org. Lett.* **2004**, 6, 87.