

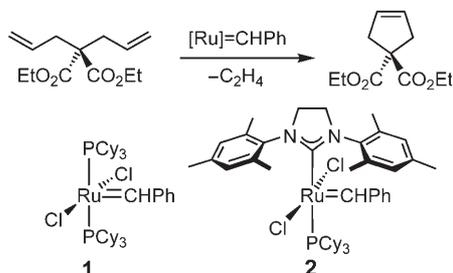
DOI: 10.1002/ange.200501114

Ursache der hohen Aktivität von Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation**

Bernd F. Straub*

Professor Rolf Huisgen zum 85. Geburtstag gewidmet

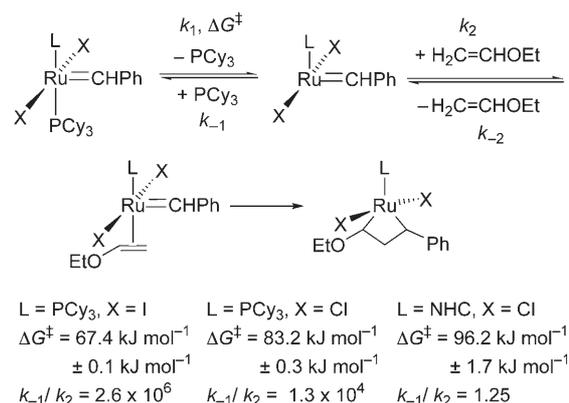
Im letzten Jahrzehnt verzeichnete die Alkenmetathese einen atemberaubenden Erfolg. Ihre Anwendung in organischen Synthesen profitierte dabei hauptsächlich von der Entwicklung hochaktiver Rutheniumcarben-Katalysatoren.^[1] Ein zusätzlicher Schub kam durch die Weiterentwicklung der Katalysatoren erster Generation (**1**)^[2] zu den aktiveren Katalysatoren zweiter Generation (**2**, Schema 1).^[3] Eine eindeutige Erklärung für die gesteigerte Reaktivität der Rutheniumkomplexe zweiter Generation des Grubbs-Typs steht bislang jedoch aus.^[4]



Scheme 1. Alkenmetathese mit Grubbs-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation.

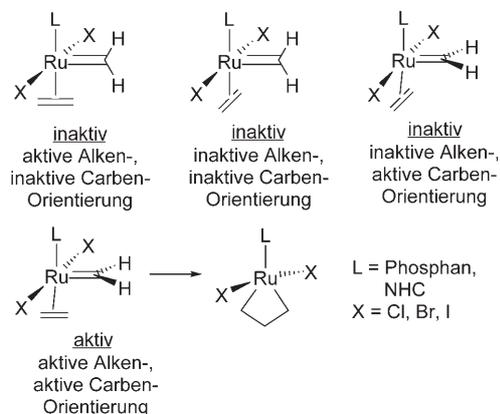
Den Einfluss der Liganden fasste Grubbs so zusammen, dass größere und stärker elektronendrückende Phosphane, ebenso wie kleinere und stärker elektronenziehende Halogene zu aktiveren Katalysatoren führen.^[5] Da N-heterocyclische Carbene (NHCs) sich wie extrem elektronendrückende Phosphane verhalten, wurde die Grubbs-Regel durch die

Entwicklung der Katalysatoren der zweiten Generation bestätigt. Erste Vermutungen über die Ursache ihrer hohen Reaktivität stützten sich auf den stärkeren elektronischen *trans*-Einfluss von NHC- im Vergleich zu Phosphanliganden. Der Erwartung nach sollten die am leichtesten dissoziierenden Phosphankomplexe die höchsten Konzentrationen der aktiven 14-Valenzelektronen-Komplexe aufbauen, die mit dem Alkensubstrat eine [2+2]-Cycloaddition nach dem Chauvin-Mechanismus eingehen.^[6] NMR-Studien von Sanford und Grubbs belegten jedoch das entgegengesetzte Verhalten.^[7] Der am wenigsten aktive Iodidkomplex der ersten Generation zeigt die niedrigste Aktivierungsbarriere für die Phosphandissoziation, der aktivste Komplex der zweiten Generation dagegen die höchste (Schema 2).



Scheme 2. Freie Aktivierungsenthalpien der Phosphandissoziation und Effizienz der Alkenmetathese nach Grubbs et al.^[7]

Eine effizientere Aufteilung der Koordination des Phosphanliganden gegenüber dem Alkensubstrat durch den 14-Valenzelektronen-Komplex wurde als Erklärung für die hohe Aktivität der Grubbs-Komplexe der zweiten Generation vorgeschlagen.^[7,8] Wir begegneten der Frage nach der Ursache der herausragenden Katalyseaktivität der Grubbs-Komplexe zweiter Generation in unserer jüngsten quantenchemischen Untersuchung zur Eninmetathese.^[9] Der Schlüssel liegt in der Existenz von aktiven und inaktiven Konformeren in intermediären Alken-Carben-Komplexen (Schema 3). Drei



Scheme 3. Inaktive und aktive Konformere von Alken-Carben-Komplexen.

[*] Dr. B. F. Straub

Department Chemie und Biochemie
 Ludwig-Maximilians-Universität München
 Butenandtstraße 5–13 (Haus F)
 81377 München (Deutschland)
 Fax: (+49) 89-2180-77717
 E-mail: Bernd.F.Straub@cup.uni-muenchen.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie durch ein Liebig-Habilitationsstipendium gefördert. Ich danke der LMU München, Prof. Dr. Thomas Carell und Prof. Dr. Herbert Mayr für großzügige Unterstützung. Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf der Chemiedozententagung in München am 9.3.2005 vorgetragen. Die Modellstrukturen **3b**, **c–11b**, **c** sind ebenfalls in Lit. [9] zum Vergleich der Gesamtaktivierungsenergien von Alkenmetathese und Eninmetathese wiedergegeben.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Konformere sind inaktiv, und nur ein Konformer ist aktiv für eine sofortige Umlagerung zu einem Ruthena(IV)cyclobutan.^[10]

Basierend auf dieser fast trivialen Überlegung sind zwei Befunde von Hansen und Hofmann entscheidend für das tiefere Verständnis:^[11] 1) Die Orientierung der Carbeneinheit ermöglicht eine optimale Rückbindung vom Metallfragment zum Acceptororbital des Carbens sowohl bei Grubbs-Komplexen als auch bei Hofmanns *cis*-Diphosphanrutheniumkomplexen. 2) Die Rutheniumligandeneinheit (P-Ru-P, C-Ru-P, Cl-Ru-Cl oder Cl-Ru-P), die mit dem π -Acceptororbital des Methylenkohlenstoffatoms wechselwirkt, ist stärker abgewinkelt als die Einheit mit orthogonaler Orientierung zum Carben- π -Orbital.

Die formal idealen Bindungswinkel am Rutheniumzentrum können von der Klassifizierung der Grubbs-Carbenkomplexe als 16-Valenzelektronen- d^6 - ML_5 -Spezies abgeleitet werden. Mit bei 180° beginnend kleiner werdenden Cl-Ru-Cl-Winkeln wird die nichtbindende Wechselwirkung zwischen besetzten Chloridorbitalen und einem besetzten Ruthenium-d-Orbital zunehmend antibindend (erste Reihe in Abbildung 1). Intrafragment-Polarisierung (Mischen von 5p- und 4d-Orbitalen) des Rutheniumfragmentes minimiert diese antibindende Orbitalwechselwirkung und ergibt eine verstärkte Rückbindung zum leeren p-Orbital des Carbenliganden. Insgesamt führt das Abwinkeln der Chloridliganden zu einer stärkeren Ruthenium-Carben-Doppelbindung und somit zu einer Stabilisierung der inaktiven Carbenkonformation. Elektropositivere Iodidliganden sollten die inaktive Carbenkonformation weiter stabilisieren. Die analoge Argumentation kann auf die Verkleinerung des Winkels NHC-Ru-Alken angewendet werden (zweite Reihe in Abbildung 1). Der Alkenligand ist ein schwächerer σ -Donor als ein Chloridligand, während der NHC-Ligand ein stärkerer σ -Donor ist und zu einer verstärkten antibindenden Orbitalwechselwirkung führt. Mit zunehmender antibindender Wechselwirkung zwischen dem NHC- sp^2 -Orbital und einem Ruthenium-d-Orbital nimmt die Rückbindung des Rutheniumfragmentes

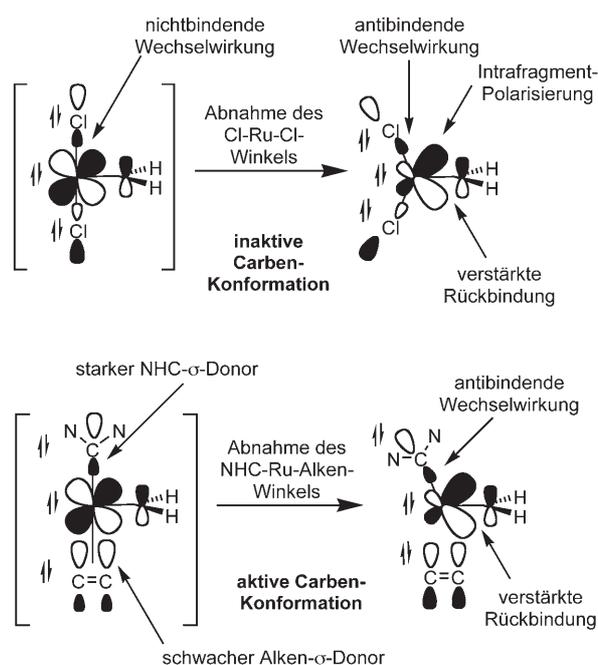
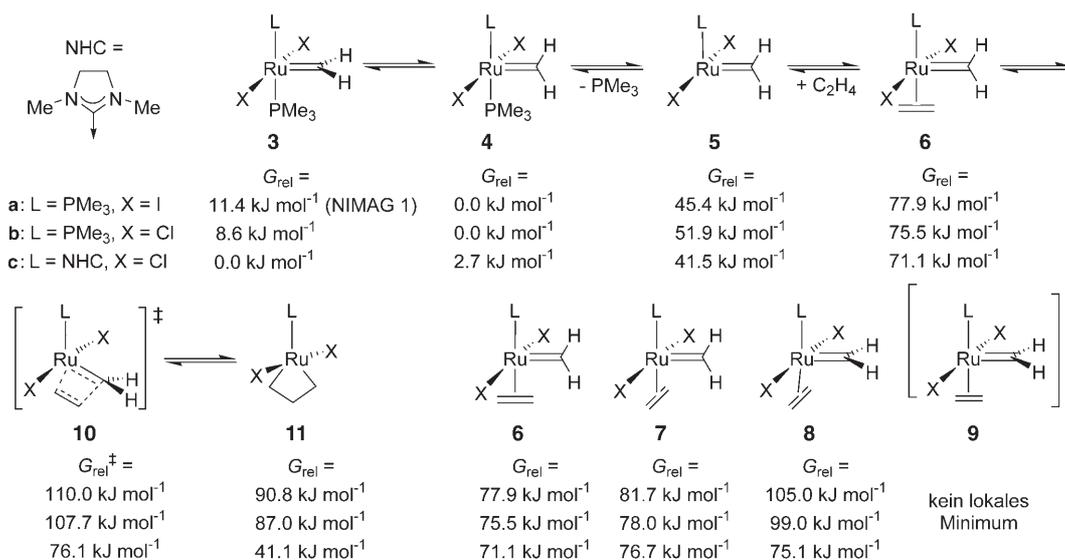


Abbildung 1. Stabilisierung der inaktiven und aktiven Carbenorientierungen: bessere Rückbindung durch Abwinklung.

zum Carbenacceptororbital zu, und die aktive Carbenkonformation wird stabilisiert.

Diese qualitative Hypothese kann durch quantenchemische Berechnung der relativen Energien von katalytischen Intermediaten, insbesondere der vier Alken-Carben-Konformere, überprüft werden.^[12] Unseres Wissens wurden die relativen Stabilitäten der vier Konformere noch nie auf demselben theoretischen Niveau untersucht. Der Katalysezyklus der Alkenmetathese wurde schon gründlich studiert,^[4,13] sodass der vorausgesagte Katalysepfad (Schema 4) nicht überrascht.

Schon in den vereinfachten isomeren Grubbs-Katalysatormodellen **3a–c** und **4a–c** bevorzugen die Acceptororbitale



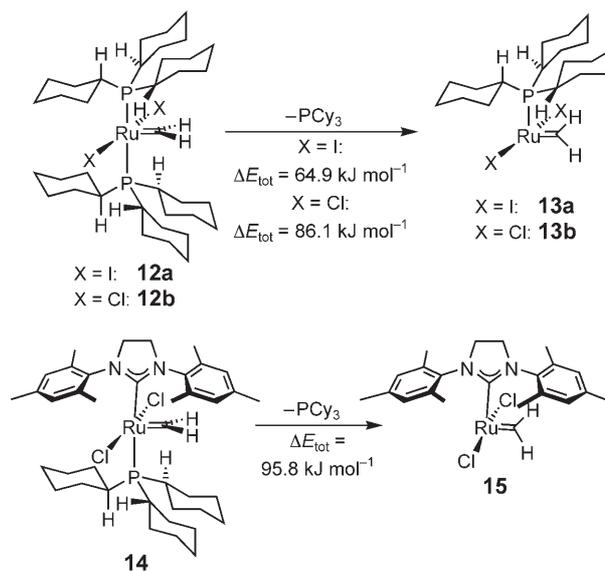
Schema 4. Berechnete freie Enthalpien von vereinfachten Katalysatorintermediat-Modellen.

der Carbenfragmente eine parallele Orientierung mit den stärkeren σ -Donoren ($2I^-$ oder $NHC + PMe_3 > 2Cl^- > 2PMe_3$). Intrinsische elektronische Barrieren der Rotation der Methylenheit zwischen den Modellstrukturen **3** und **4** sind klein.^[14] Dissoziation des PMe_3 -Liganden von den Modellen **4a–c** führt zu den koordinativ ungesättigten Komplexen **5a–c**. Anschließend ergibt Alkenassoziation die Alken-Carben-Komplexe **6a–c**^[15] oder die Konformere **7a–c**, **8a–c** und **9a–c**. [2+2]-Cycloaddition über die Übergangszustände **10a–c** führt zu den Ruthenacyclen **11a–c**.^[16] Die niedrige relative freie Enthalpie des sterisch vereinfachten Komplexes **5c** steht im Gegensatz zu der hohen, experimentell beobachteten PCy_3 -Dissoziationsbarriere des Komplexes **2**. Dies weist darauf hin, dass keine elektronischen Faktoren für die beobachtete Anomalie ausschlaggebend sind. Die freien Gesamtaktivierungsenergien der Übergangszustandsmodelle **10a–c** stimmen gut mit den analogen experimentellen Katalyseaktivitäten überein.

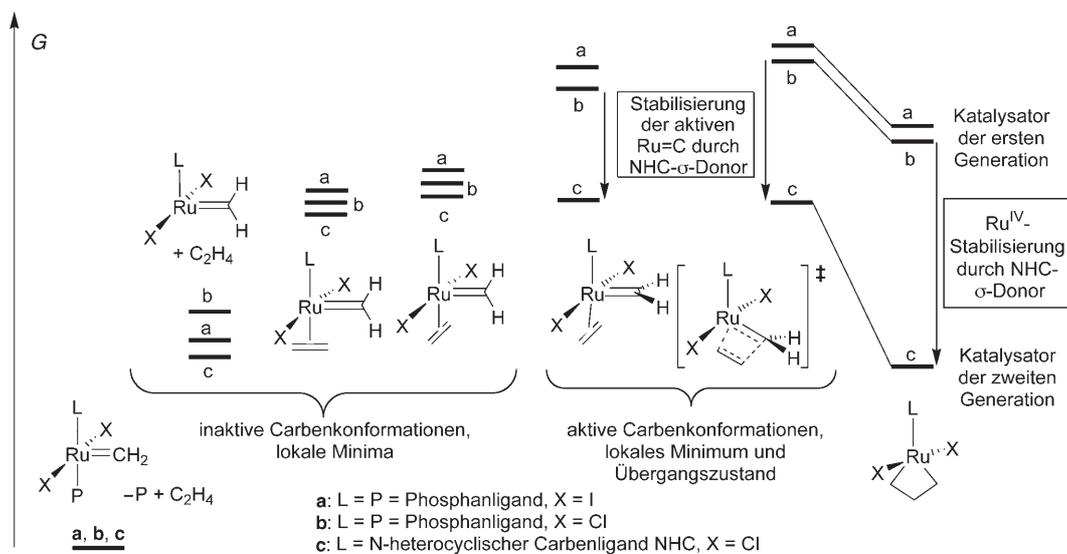
Die berechneten freien Enthalpien der Alken-Carben-Komplexe zeigen wenig Bevorzugung für eine bestimmte Alkenorientierung. Die Rotamere **7a–c**, die durch Alkenrotation aus den stabilsten Konformeren **6a–c** gebildet werden, sind nur um 2.5 bis 5.6 kJ mol^{-1} ungünstiger.^[17] Jedoch ist die Orientierung des Carbenfragments stark abhängig von der Wahl des Zuschauerliganden. Die Rotation des Carbenliganden in seine aktive Konformation in **8a–c** ist für die Iodidmodellkomplexe der ersten Generation sehr ungünstig (**7a/8a**: $\Delta G = 23.3 \text{ kJ mol}^{-1}$), ebenso wie für die Chloridkomplexe der ersten Generation (**7b/8b**: $\Delta G = 21.0 \text{ kJ mol}^{-1}$). Im Gegensatz dazu ist die Carbenrotation im Chloridkomplex zweiter Generation nahezu entartet (**7c/8c**: $\Delta G = -1.6 \text{ kJ mol}^{-1}$). Wir konnten keine Minimumstrukturen **9a–c** lokalisieren, da nach Geometrieoptimierung entweder Alken-Carben-Strukturen **6a–c** oder Ruthenacyclen **11a–c** erhalten wurden. Die Übergangszustände **10a–c** haben dieselbe Alken- und Carbenkonformation wie die hypothetische Struktur **9a–c**. Tatsächlich haben die Übergangszustände

10a–c mit ihrer aktiven Carbenorientierung ähnliche freie Enthalpien wie die aktiven Carbenkonformere **8a–c**.

Somit rührt die hohe Aktivität der Grubbs-Katalysatoren hauptsächlich von der elektronischen Stabilisierung der aktiven Carbenkonformation durch N-heterocyclische Carbenliganden her (Schema 5). Die berechneten elektronischen Gesamtenergien der Phosphandissoziation der Modelle **12a**, **12b** und **14** zu den Modellkomplexen **13a**, **13b** bzw. **15** korrelieren vorzüglich mit den experimentellen freien Aktivierungsenthalpien der PCy_3 -Abspaltung (vgl. Schema 6 mit Schema 2).^[18] Die Unterschiede in den Phosphandissoziationsbarrieren von Komplexen der ersten und zweiten Generation werden fast ausschließlich durch spezifische sterische Spannung verursacht. Hierbei ist die abstoßende Wechselwirkung der α - und β -Wasserstoffatome der Cyclohexylsub-



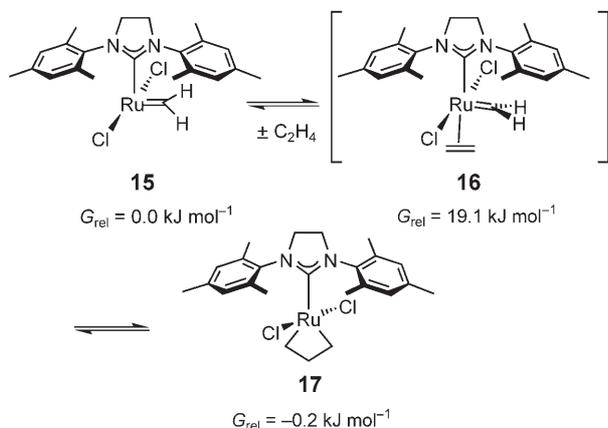
Schema 6. Berechnete Differenzen in der Gesamtenergie bei der Phosphandissoziation.



Schema 5. Qualitatives Energiediagramm der Rutheniumcarben-Konformere. Sterisch anspruchsvolle Phosphanliganden führen zur Destabilisierung des Präkatalysators.

stituenten mit den Halogenliganden von erstrangiger Bedeutung.

Ergänzt wird der elektronische Vorteil der starken σ -Donor-NHC-Liganden noch dadurch, dass ihre Mesitylsubstituenten ebenfalls zur Bevorzugung der aktiven Carbenorientierung beitragen (Schema 7).



Schema 7. Berechnete freie Enthalpien nicht-vereinfachter Katalysatorintermediate.

entierung beitragen (Schema 7). Die Ethenanlagerung an Komplex **15** und die nachfolgende Carbenrotation verlaufen ohne enthalpische Barriere zum Intermediat **16**, das formal eine Minimumstruktur ist (NIMAG0). Sowohl der zusätzliche σ -Donorligand Ethen als auch die sterische Wechselwirkung zwischen dem Wasserstoff eines inaktiven Carbenliganden und einem Mesitylsubstituenten erzwingen eine aktive Carbenorientierung. Zuletzt führt eine nahezu barrierefreie Umwandlung zum Cycloaddukt **17**.

Zusammenfassend sind Grubbs-Alken-Carben-Komplexe der zweiten Generation durch eine effiziente Verteilung zwischen unproduktiver Alkendissoziation und erfolgreicher [2+2]-Cycloaddition gekennzeichnet. Die elektronische und sterische Stabilisierung der aktiven Carbenkonformation in Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation ist entscheidend für ihre außergewöhnliche Alkenmetatheseaktivität.

Eingegangen am 29. März 2005,
veränderte Fassung am 19. Mai 2005
Online veröffentlicht am 11. August 2005

Stichwörter: Carbenliganden · Cycloadditionen · Dichtefunktionalrechnungen · Metathese · Ruthenium

- [1] a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; b) M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Unserer Zeit* **2001**, *35*, 24; c) R. Roy, S. K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, 519; d) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; e) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413; f) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036; g) jüngst veröffentlicht: K. C. Nicolaou, P. G. Burger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.
[2] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.

- [3] T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490.
[4] C. Adlhart, P. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496.
[5] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887.
[6] J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
[7] a) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749; b) S. Sanford, J. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543.
[8] Es wurde vorgeschlagen, dass bei fast entarteten Metathesereaktionen die unterschiedliche lokale Symmetrie von NHC- und Phosphan-Zuschauerliganden relevant ist: C. Adlhart, P. Chen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4668; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4484.
[9] J. J. Lippstreu, B. F. Straub, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7444.
[10] Die Carbenrotation eines Rutheniumkomplexes ist auf der NMR-Zeitskala bei Raumtemperatur schnell: T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2573. Dies weist auf eine Rotationsbarriere von unter 50 kJ mol⁻¹ hin. Die Vermutung einer „freien“ Carbenrotation könnte ein Grund gewesen sein, dass die Carbenrotation als irrelevant für die Gesamtbarriere der Katalyse angenommen wurde.
[11] a) S. M. Hansen, F. Rominger, M. Metz, P. Hofmann, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 557; b) S. M. Hansen, Diplomarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **1996**; siehe auch c) J. N. Coalter III, J. C. Bollinger, J. C. Huffman, U. Werner-Zwanziger, K. G. Caulton, E. R. Davidson, H. Gerard, E. Clot, O. Eisenstein, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 9.
[12] Die im Programmpaket Jaguar 4.1 implementierte B3LYP/LACV3P**+//B3LYP/LACVP*-Methodik wurde verwendet. Freie Enthalpien beziehen sich auf ideale Gasphasenbedingungen bei 298.15 K und 1 atm. a) Jaguar 4.1, release 59, Schrödinger, Inc., Portland, USA, **2001**; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200; d) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785; e) W. J. Hehre, R. J. Ditchfield, A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257; f) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213; g) M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265; h) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650; i) P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299; j) G. Schaftenaar, J. H. Noordik, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2000**, *14*, 123.
[13] Siehe z. B.: a) S. F. Vyboshikov, M. Bühl, W. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3962; b) L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8965; c) C. Costabile, L. Cavallo, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592.
[14] Der Übergangszustand der Rotation der Methyleneinheit von Modell **3b** zu Modell **4b** hat eine relative freie Enthalpie von $G_{rel} = 11.2$ kJ mol⁻¹. Der Übergangszustand, der die Strukturen **3c** und **4c** verbindet, hat eine relative freie Enthalpie von $G_{rel} = 11.8$ kJ mol⁻¹, siehe Lit. [9].
[15] Ein Derivat des Modells **6b** wurde kristallographisch charakterisiert: J. A. Tallarico, P. J. Bonitatebus, Jr., M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7157.
[16] Kürzlich wurde ein Derivat des Modells **11c** NMR-spektroskopisch charakterisiert: P. E. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032.
[17] Wegen der geringen Stärke der Alken-Ruthenium-Bindung könnte die Alkenrotation entweder über eine Alkendissoziation und erneute Koordination oder über eine intramolekulare Rotation des Alkenliganden verlaufen. Da die aktive Alkenkonformation ohnehin stabiler ist als die inaktive Konformation, sollte die Alkenrotation im Katalysezyklus irrelevant sein.
[18] Nullpunktschwingungsenergie-Korrekturen zu den E_0 -Werten würden zu etwa 5 kJ mol⁻¹ kleineren Energiedifferenzen führen.