

Heterodimerisierung von Olefinen: eine vielversprechende Strategie zur selektiven Synthese funktionalisierter Alkene

Lukas J. Goosßen* und Nuria Rodríguez

Alkene · Enamide · Heterodimerisierung · Katalyse ·

Ruthenium

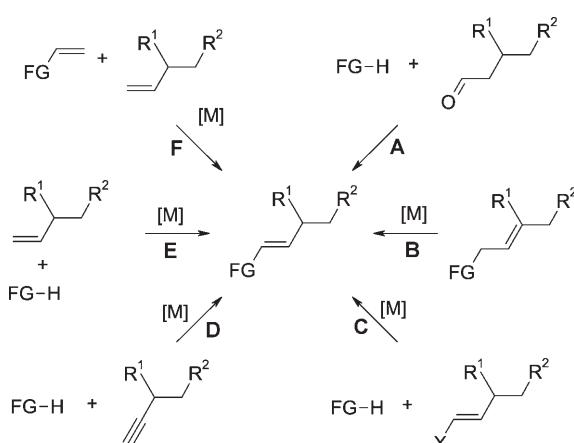
Enamide, Enolester, α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, Vinylhalogenide, Vinylboronsäuren – dies sind nur wenige Beispiele für Alkene, die unmittelbar an der Doppelbindung eine weitere funktionelle Gruppe tragen. Derartige Substrukturen finden sich sowohl in pharmazeutischen Wirkstoffen (z. B. Enamide in den Antitumor-Wirkstoffen Lobatamid^[1] und Salicylihalamid^[2] oder 2-Alkylidentetrahydofurane in Makrotetrolid-Antibiotika^[3]) als auch in Funktionsmaterialien wie Polyvinylpyrrolidon-Derivaten.^[4] Darüber hinaus sind sie vielseitige Syntheseintermediate für Diels-Alder-Reaktionen,^[5] Polymerisationen,^[6] Cycloadditionen,^[7] Kreuzkupplungen,^[8] Heck-Reaktionen,^[9] enantioselektive Additionen^[10] und asymmetrische Hydrierungen.^[11]

Schema 1 gibt einen Überblick über existierende Zugangswege zu solchen Verbindungen. In den klassischen Synthesen werden Aldehyde oder Ketone mit protonenaktiven Substanzen wie Alkoholen, Amiden, Carbonsäuren,

Malonsäurederivaten oder Alkylphosphoniumhalogeniden kondensiert (Route A).^[12] Nachteilig ist dabei, dass die Produkte zumeist als *E/Z*-Gemische anfallen. Ein weiterer Zugang ergibt sich durch die Isomerisierung einer Doppelbindung in die gewünschte Position (Route B).^[13]

Synthesen durch katalytische Funktionalisierungen von Vinylhalogeniden, z. B. Kreuzkupplungen mit Amiden oder Carbonylierungen, sind systembedingt regio- und stereoselektiv, aber durch die Verfügbarkeit der Vinylhalogenide eingeschränkt (Route C).^[14] Einen atomökonomischeren Zugang bietet die katalytische Addition von O-H-, N-H-, P-H-, S-H- oder C-H-Verbindungen an C-C-Dreifachbindungen, allerdings nur, wenn die Regio- und Stereoselektivitäten durch die verwendeten Katalysatoren definiert werden, wie etwa bei der Ru-katalysierten Synthese von Enamiden (Route D).^[15] Die oxidative Funktionalisierung von Alkenen ist eine weitere moderne Herstellungstechnik für Enamide und Enolester (Route E).^[16] Vielfältige Perspektiven ergeben sich auch aus der Anwendung der Kreuzmetathese von Alkenen. Durch das Zusammenfügen zweier unterschiedlicher endständiger Olefine unter Freisetzung von Ethen wird auch hier ein disubstituiertes Alken erzeugt (Route F).^[17] Dieser Ansatz kann sogar auf hochgradig funktionalisierte Derivate wie Vinylphosphonat-verknüpfte Nucleotiddimere^[18] angewendet werden, aber die *E/Z*-Selektivität ist bisher nur begrenzt steuerbar.

Als Alternative zu diesen Methoden, die alle noch in der einen oder anderen Weise eingeschränkt sind, entwickelt sich aktuell eine neue Synthesestrategie: die Ru-katalysierte Dimerisierung zweier unterschiedlicher Olefine.^[19,20] Die kürzlich publizierten ersten Beispiele waren insofern überraschend, als eine erfolgreiche selektive Heterodimerisierung zweier Alkene voraussetzt, dass die Homodimerisierung eines jeden Reaktionspartners wirksam unterdrückt wird und Oligomerisierungen weitgehend unterbleiben. Für den Spezialfall der Ni-katalysierten Codimerisierung von Alkenen mit Ethen, die präparativ zu Hydrovinylierungen genutzt wird, ist dies schon länger bekannt.^[21] Mitsudo et al. demonstrierten 2005, dass eine selektive Heterodimerisierung auch mit anderen Alkenen als Ethen gelingen kann: In Gegenwart eines in situ aus $[\text{RuCl}_3(\text{tpy})]$ (tpy = Terpyridyl) und Zinkstaub erzeugten Ru-Katalysators setzten sie Norbornenderivate mit Acrylsäureestern um und erhielten dabei haupt-

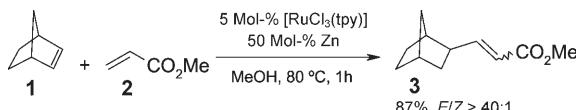


Schema 1. Alternative Synthesen funktionalisierter Alkene. FG = funktionelle Gruppe.

[*] Prof. Dr. L. J. Goosßen, Dr. N. Rodríguez

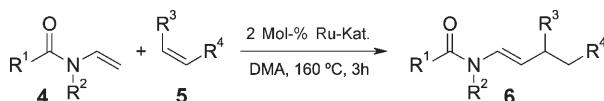
FB Chemie – Organische Chemie, TU Kaiserslautern
Erwin-Schrödinger-Straße Geb. 54, 67663 Kaiserslautern
(Deutschland)
Fax: (+49) 631-205-3921
E-Mail: goosßen@chemie.uni-kl.de
Homepage: <http://www.chemie.uni-kl.de/goosßen>

sächlich *trans*-konfigurierte Heterodimere (Schema 2).^[19] Bei dieser Ru-vermittelten Reaktion bilden sich im Unterschied zu den Ni-katalysierten Hydrovinylierungen vorzugsweise lineare Produkte.



Schema 2. Ein frühes Beispiel einer Oleinheterodimerisierung.

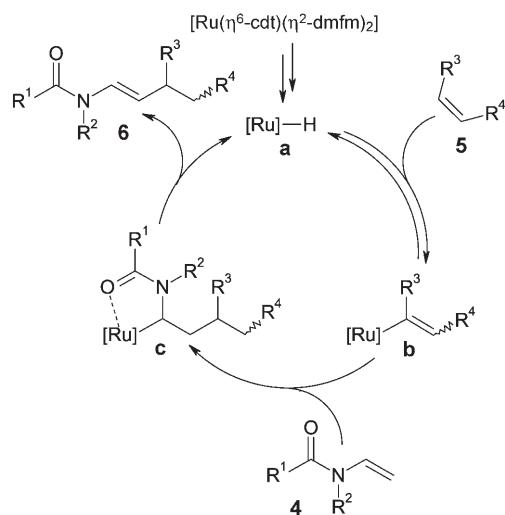
Das neue Reaktionsprinzip fand zunächst wenig Beachtung, da es auf sehr spezielle Substrate beschränkt zu sein schien, doch kürzlich gelang es Ura, Kondo et al., das Verfahren auf die wichtige Substanzklasse der Enamide zu erweitern (Schema 3). Sie setzten N-Vinylamide mit verschie-



Schema 3. Heterodimerisierung von N-Vinylamiden mit Olefinen.

denen anderen Olefinen in moderaten Ausbeuten und mit guten Stereoselektivitäten zu *E*-konfigurierten linearen Enamiden um.^[20] Besonders vorteilhaft in Hinblick auf Anwendungen in der Synthese ist dabei, dass N-Vinylamide im Unterschied zu komplexeren Enamiden gut verfügbar sind, da sie technisch als Monomere für (Co-)Polymerisationen dienen.

Mechanistische Untersuchungen einschließlich Deuterierungsstudien und der Kristallisation von Intermediaten lassen bereits einige Rückschlüsse auf den Katalysezyklus zu (Schema 4). Als Präkatalysator wird Bis(η^2 -fumarsäure-dimethylester)(η^6 -1,3,5-cyclododecatrien)ruthenium(0), $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cdt})(\eta^2\text{-dmfm})_2]$, eingesetzt, das nach Addition eines Amids an den Cyclododecatrienliganden und $\text{sp}^2\text{-C-H}$ -Akti-



Schema 4. Postulierter Katalysezyklus.

vierung in eine koordinativ ungesättigte Rutheniumhydridspezies übergeht. Im postulierten Katalysezyklus erfolgt zunächst eine reversible Insertion des Alkens in die Ru-H-Bindung, dann eine chelatunterstützte Insertion des N-Vinylamids in die Ru-C-Bindung. Schließlich werden das kettenverlängerte Enamid durch β -Hydrideliminierung freigesetzt und die ursprüngliche Ru-H-Spezies regeneriert. Alternative Katalysezyklen über Ruthenacyclopentane sind ebenfalls denkbar, erscheinen aber nach Deuterierungsstudien weniger wahrscheinlich.

Die neue Reaktion wurde erfolgreich für Kombinationen sekundärer Enamide mit Ethen, Norbornen, Acrylaten, Fumaraten und Vinylketonen eingesetzt. Ausgewählte Ergebnisse sind in Abbildung 1 zusammengefasst.

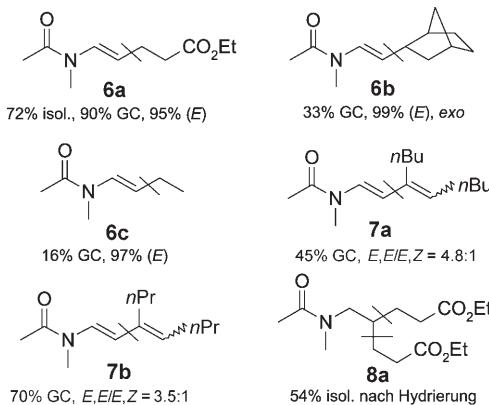


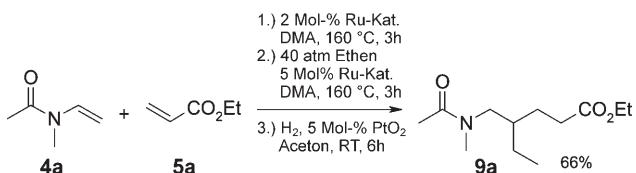
Abbildung 1. Anwendungsbeispiele der Heterodimerisierung.

Die Beispiele lassen ein erhebliches Potenzial der Reaktion erahnen, obgleich die Produkte nicht immer in guten Ausbeuten isoliert werden konnten und es noch Einschränkungen bezüglich Reaktionstemperatur und Substratspektrum gibt: Insbesondere die Enamid-Komponente ist bislang kaum modifizierbar, da die für den Mechanismus entscheidende chelatisierende Koordination dieses Substrates an den Katalysator bereits durch kleine Strukturänderungen empfindlich gestört zu werden scheint.

Der neue Katalysator ist nicht nur in der Codimerisierung von Vinylamiden mit Alkenen einsetzbar (Abbildung 1, **6a-c**), sondern er vermittelt auch die analoge Reaktion der Vinylamide mit Alkinen zu Dienamiden (**7a**, **7b**). Angesichts der vielen effizienten Codimerisierungen von Alkenen mit Alkinen^[22] ist diese Reaktionsvariante allerdings etwas weniger spektakulär.

Bei der Heterodimerisierung von Enamiden mit anderen Alkenen ist das Produkt natürlich ebenfalls ein Enamid und kann selbst als Substrat für eine Heterodimerisierung dienen. Bei einem äquimolaren Verhältnis beider Substrate spielt diese potenzielle Nebenreaktion nur eine untergeordnete Rolle, setzt man jedoch den Reaktionspartner im Überschuss ein, werden selektiv gleich zwei Moleküle inkorporiert. Es bildet sich das 2,2-disubstituierte Enamid, dessen Isomere durch Hydrierung in eine einheitliche Verbindung überführt und anschließend charakterisiert wurden (Abbildung 1, **8a**). Bei geeigneter Reaktionsführung können sogar drei ver-

schiedene Alkene selektiv verknüpft werden: Zwei sequentielle Heterodimerisierungen – zunächst von Vinylamid **4a** und Acrylat **5a** zu **6a**, das anschließend mit Ethen weiterreagiert – liefern das Cotrimere als Isomerengemisch, das durch Hydrierung in ein einzelnes Produkt **9a** überführt wird (Schema 5). Dies ist das erste Beispiel einer selektiven Cotrimerisierung dreier unterschiedlicher Alkene, wenn auch in zwei Einzelschritten.



Schema 5. „Cotrimerisierung“ der drei unterschiedlichen Alkene **4a**, **5a** und Ethen.

Die Arbeiten von Ura, Kondo et al. zeigen also, dass selektive Codimerisierungen und Cotrimerisierungen von Enamiden mit anderen Alkenen möglich sind. Das zugrundeliegende Reaktionsprinzip, unterschiedliche Koordinationsmodi an einen Metallkatalysator zu nutzen, um zwei Olefine miteinander zu verknüpfen, birgt ein erhebliches Potenzial für die Synthese. Obwohl die Ausbeuten und das Substratspektrum noch verbessерungswürdig sind, könnte die vorgestellte Reaktion wegweisend für die Entwicklung neuer atomökonomischer Zugangswege zu anderen funktionalisierten Alkenen wie Enolestern, Vinyletheren oder α,β -ungeättigten Carbonylverbindungen sein. Erste Folgearbeiten scheinen diese Einschätzung zu bestätigen.^[23]

Online veröffentlicht am 18. September 2007

- [1] L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283–4306.
- [2] R. Shen, C. T. Lin, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889–7901.
- [3] G. Solladié, C. Domínguez, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3898–3901.
- [4] H.-G. Elias, *Makromoleküle, Industrielle Polymere und Synthesen*, Bd. 3, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 207–211.
- [5] a) Y. Tsuda, K. Isobe, A. Ukai, *Chem. Commun.* **1971**, 1554–1555; b) W. Oppolzer, W. Frostl, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 590–593; c) T. Yasukouchi, K. Kanematsu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 953–954.
- [6] „N-Vinylamide polymers“: D. H. Lorenz, *Encycl. Polym. Sci. Technol.* **1971**, *14*, 239–251.

- [7] a) A. R. Katritzky, B. Rachwal, S. Rachwal, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993–4001; b) C. A. Zizza, M. B. Smith, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1161–1167; c) L. E. Overman, L. A. Clizbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2352–2354.
- [8] G. J. Roff, R. C. Lloyd, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098–4099.
- [9] C. E. Willans, C. A. Mulder, J. G. de Vries, H. M. de Vries, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 494–497.
- [10] R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1711–1713; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679–1681.
- [11] T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, M. T. Reetz, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7941–7943.
- [12] a) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1479–1482; b) P. Dupau, P. Le Gendre, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Synlett* **1999**, 1832–1834.
- [13] a) J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2139–2145; b) S. Sergeyev, M. Hesse, *Synlett* **2002**, 1313–1317; c) S. Krompiec, M. Pigulla, M. Krompiec, S. Baj, J. Mrowiec-Białyń, J. Kasperekzyk, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5257–5261.
- [14] Übersichten zu Pd-vermittelten Kupplungen: a) J. R. Dehli, J. Legros, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2005**, 973–986; Beispiele für Cu-vermittelte Kupplungen: b) T. Ogawa, T. Kiji, K. Hayami, H. Suzuki, *Chem. Lett.* **1991**, 1443–1446; c) L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–3669.
- [15] L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4110–4113; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042–4045.
- [16] a) T. Hosokawa, M. Takano, Y. Kuroki, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6643–6646; b) V. I. Timokhin, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17888–17893; c) J. M. Lee, D.-S. Ahn, D. Y. Jung, J. Lee, Y. Do, S. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12954–12962.
- [17] Übersicht zur Kreuzmetathese: S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923.
- [18] M. Lera, C. J. Hayes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2765–2768.
- [19] H. Tsujita, Y. Ura, S. Matsuki, K. Wada, T. Mitsudo, T. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5252–5255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5160–5163.
- [20] Y. Ura, H. Tsujita, K. Wada, T. Kondo, T. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6623–6628.
- [21] a) P. W. Jolly, G. Wilke in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2. Aufl., Vol. 3 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 1164–1189; b) T. V. RajanBabu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845–2860; c) L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3929–3932; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3775–3778.
- [22] a) B. M. Trost, T. J. Müller, J. Martínez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1888–1899; b) M. Murakami, M. Ubutaka, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7361–7364.
- [23] T. Kondo, D. Takagi, H. Tsujita, Y. Ura, K. Wada, T. Mitsudo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6062–6065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5958–5961.