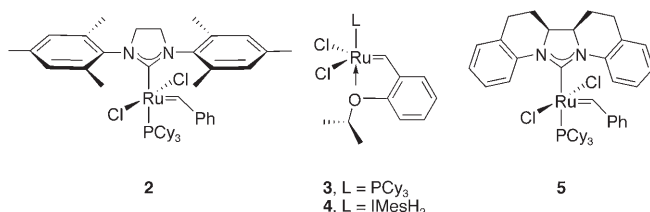


Desaktivierung von Ruthenium-Metathesekatalysatoren durch intramolekulare Carben-Aren-Verknüpfung

Kati Vehlow, Simon Gessler und Siegfried Blechert*

Professor Ekkehard Winterfeldt zum 75. Geburtstag gewidmet

Seit der Entwicklung der Grubbs-Katalysatoren der ersten ($[\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2(=\text{CHC}_6\text{H}_5)]$ (**1**; Cy = Cyclohexyl)) und zweiten Generation (**2**) wurde über zahlreiche modifizierte Ru-



thenium-Komplexe für die Olefinmetathese berichtet.^[1] Dabei zeigten sich sehr unterschiedliche Einflüsse der Liganden auf die Effizienz der C-C-Verknüpfungen. Wichtige Effekte wurden beispielsweise bei den von Hoveyda et al. eingeführten Alkoxybenzyliden-Liganden beobachtet. Phosphanfreie Komplexe wie der Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (**4**; IMesH₂ = 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-yliden)^[2] eignen sich unter anderem besonders gut für Kreuzmetathesen mit elektronenarmen Olefinen wie α,β -ungesättigten Nitrilen.^[3] Durch sterische und elektronische Substituenteneffekte konnten zudem die Stabilität des Präkatalysators und die Initiierungsgeschwindigkeit beeinflusst werden.^[4]

Bei einigen Liganden wurden zusätzliche intramolekulare Wechselwirkungen von funktionellen Gruppen oder von Atomen mit dem Metallzentrum gefunden.^[3c,5,6] So berichteten Grubbs et al. kürzlich von einem reaktionsbeschleunigenden Effekt durch eine Fluor-Ruthenium-Wechselwirkung in einer Olefinmetathese. Für die Weiterentwicklung von Metathesekatalysatoren und das rationale Design sind außer der Kenntnis solcher Liganden- und Substituenteneffekte auch Zersetzungsreaktionen und Transformationen zu katalytisch nicht aktiven Rutheniumspezies wichtig. Einige grundlegende Beiträge hierzu stammen von Grubbs sowie Mol et al.^[7] Wir berichten hier über eine Reaktion, bei der

katalytisch aktive Ruthenium-Katalysatoren mit Alkoxybenzyliden-Liganden zu inaktiven Carben-Komplexen führen.

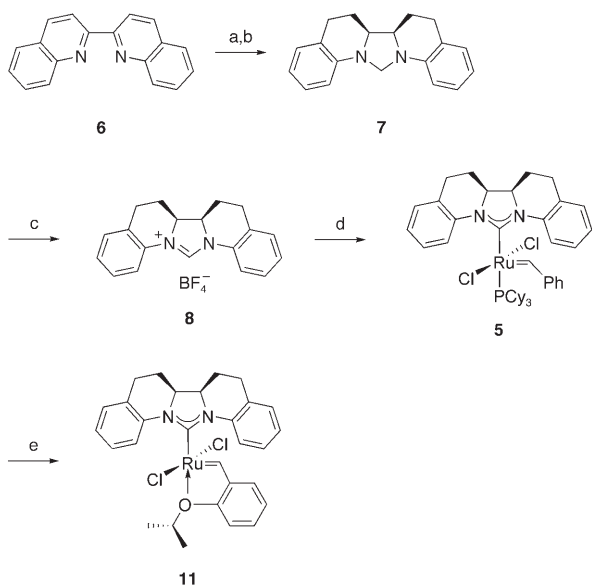
Im Rahmen unserer Untersuchung diastereoselektiver Ringumlagerungsmetathesen (dRRM) fanden wir, dass der am Metallzentrum verbleibende Neutralligand den Umsatz und die Diastereoselektivität erheblich beeinflusst.^[8] Mit den Katalysatoren der 1. Generation (**1**, **3**) wurden nur mäßige Diastereoselektivitäten beobachtet, deutlich höhere dagegen mit den sterisch anspruchsvolleren und aktiveren Katalysatoren der 2. Generation (**2**, **4**). Wir interessierten uns deshalb für einen sterisch anspruchsvollen Ruthenium-Carben-Komplex, bei dem die diastereoselektive Wechselwirkung zwischen dem Olefin und der katalytisch aktiven Spezies erhöht wird; dies sollte durch eine C₂-Brücke zwischen dem N-Aryl-Substituenten und dem N-heterocyclischen Carben (NHC) erreicht werden. Im Unterschied zu **2** und **4** sollte das Aren durch die Verdrehung um ca. 45 Grad und eine verhinderte Rotation einen wesentlich stärkeren sterischen Einfluss auf die Ruthenium-Alkyliden-Einheit ausüben. Die Synthese eines solchen Ruthenium-Komplexes (**5**) ist in Schema 1 gezeigt.

Für die Synthese des NHC-Liganden wählten wir das kommerziell erhältliche 2,2'-Bichinolin (**6**). Im ersten Schritt der dreistufigen Synthese erfolgte eine Hydrierung zum Octahydrobichinolin, deren Ergebnis stark vom verwendeten Katalysatorsystem abhing. Mit PtO₂ und H₂ unter Normaldruck wurde ein 3:1-Gemisch aus Mesoform und Racemat gebildet, die nach einfacher chromatographischer Trennung an Kieselgel akzeptable 61 % der reinen Mesoverbindung lieferte. Die anschließende direkte Überführung in die Carbenvorstufe **8** war allerdings problematisch. Unter den üblichen Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung mit Trimethylorthoformiat und Ameisensäure entstand das Aminal **7** in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Reduktion des intermediär gebildeten, stark gespannten Iminiumsalzes ließ sich auch durch Verwendung von Essigsäure nicht vermeiden. Die Synthese des gewünschten Imidazoliniumsalzes **8** gelang jedoch schließlich glatt mit dem Hydridabstraktor Tritylium-tetrafluoroborat.

Anschließend stellten wir den Komplex **5** nach der bekannten Methode von Nolan et al. her.^[9] Er wurde als grüner mikrokristalliner Feststoff in 65 % Ausbeute isoliert. Seine grüne Farbe ist ungewöhnlich, da die Ruthenium-Komplexe der 2. Generation normalerweise rosa bis braun sind. Der neue Katalysator **5** wurde in einer Reihe von Metathesereaktionen (RCM, CM) eingesetzt. Es zeigte sich, dass **5** – selbst wenn kein Olefin in der Lösung vorhanden ist – nicht

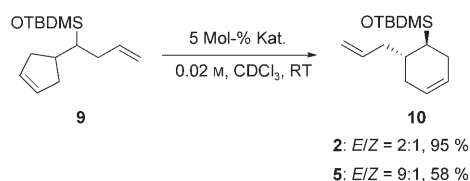
[*] Dr. K. Vehlow, Dr. S. Gessler, Prof. Dr. S. Blechert
Technische Universität Berlin
Institut für Chemie
Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-314-23619
E-Mail: blechert@chem.tu-berlin.de

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



Scheme 1. Synthese der Ruthenium-Komplexe **5** und **11**: a) PtO_2 , H_2 , CH_2Cl_2 , RT, 4 h, 61%; b) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, HCOOH , Toluol, 90°C , 8 h, 98%; c) Ph_3CBF_4 , CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 85%; d) $\text{KOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Hexan, 1, 50°C , 16 h, 65%; e) 2-Isopropoxystyrol, CH_2Cl_2 , RT, 1.5 h, 95%.

lange stabil ist, weshalb die Umsätze im Allgemeinen deutlich niedriger ausfielen als mit **2**. Allerdings verliefen die Tests zu diastereoselektiven Ringumlagerungen vielversprechend. So konnte z. B. bei der RRM von **9** mit **5** eine *E/Z*-Selektivität von 9:1 bei akzeptablem Umsatz von 58 % erzielt werden (Schema 2).^[8]



Scheme 2. Diastereoselektive RRM von **9** mit den Katalysatoren **2** und **5**. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Wir erwarteten eine Steigerung der Stabilität durch Einführung eines Isopropoxybenzyliden-Liganden. Der Methode von Hoveyda et al. zur Synthese des Grubbs-Hoveyda-Katalysators der 2. Generation (**4**) folgend,^[2a] erhielten wir den luftstabilen Katalysator **11** durch Rühren einer Mischung aus **5**, 2-Isopropoxystyrol und CuCl in CH_2Cl_2 . Die Ausbeute war jedoch mit 12 % nicht zufrieden stellend. Als weitere Produkte wurden zu gleichen Teilen (je 43 %) der Hoveyda-I- (**3**) und der Kupfer-NHC-Komplex beobachtet. Die Reaktion von **5** zu **3** ist bemerkenswert, da normalerweise der Phosphan-Ligand und nicht der N-heterocyclische Carben-Ligand gegen den Alkoxybenzyliden-Liganden ausgetauscht wird. Erst die Umsetzung ohne CuCl ergab den gewünschten Ruthenium-Katalysator **11** in einer Ausbeute von 95 % als olivgrünen, luftstabilen Feststoff (Schema 1).

Interessante Befunde lieferten die Untersuchungen zur Stabilität des Komplexes **11** in Lösung. Wurden die Proben in Gegenwart von Luftsauerstoff aufbewahrt, beobachteten wir innerhalb von zwei Wochen eine Abnahme des Benzyliden-Signals bei $\delta = 17.33$ ppm im ^1H -NMR-Spektrum. Nach dieser Zeit war das Signal vollständig verschwunden, und in der Lösung lag neben einem geringen Anteil an Zersetzungsprodukten eine Verbindung vor, die einen vollständig neuen Signalsatz ergab. Zusammen mit den anderen analytischen Daten aus Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie sowie einer Röntgenstrukturanalyse konnte die Verbindung **12** vollständig charakterisiert werden (Abbildung 1).^[10]

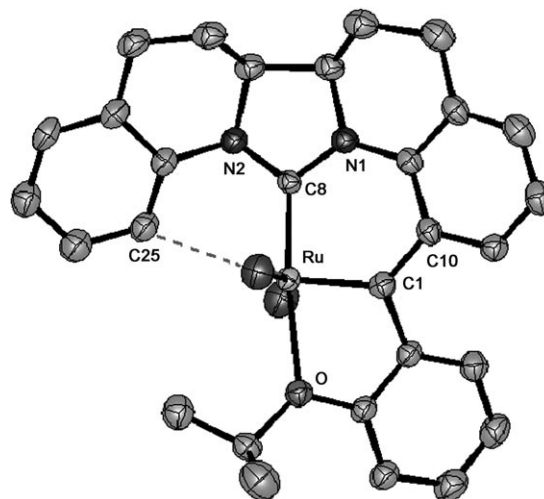
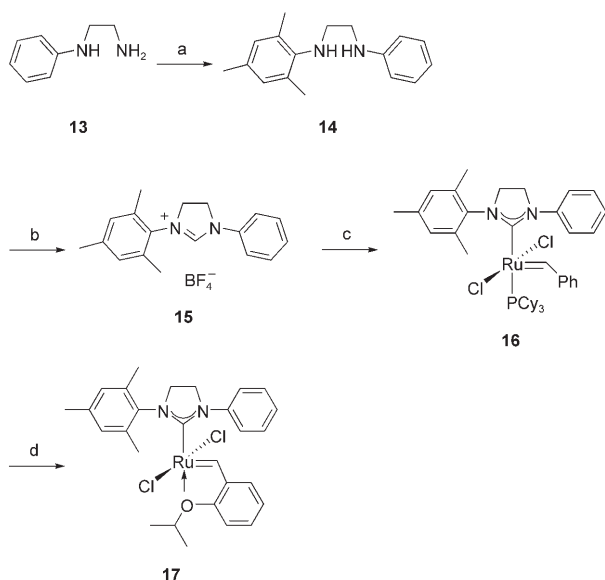


Abbildung 1. Molekülstruktur von **12** (ORTEP-Darstellung, Schwingungsellipsoide für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit); die H-Atome wurden weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Ru–C1 1.842(4), Ru–C8 1.907(4), Ru–O 2.255(3), C1–C10 1.461(6), C25–Ru 2.408(0); C1–Ru–C8 93.3(2), C1–Ru–O 80.7(2), C8–Ru–O 173.8(2), Ru–C1–C10 125.7(3).

Anhand der Molekülstruktur ist zu erkennen, dass eine intramolekulare Carben-Aren-Verknüpfung zwischen dem Benzyliden-Kohlenstoffatom (C1) und der *ortho*-Position des N-Aryl-Substituenten (C10) stattgefunden hat. Die Bindungslänge $d(\text{C1–C10})$ liegt mit 1.461(6) Å zwischen der einer Einfach- und der einer Doppelbindung. Der NHC-Ligand reicht durch seine gebogene Form nahe an das Rutheniumzentrum heran; infolgedessen kommt es zwischen dem Wasserstoffatom an C25 und dem Rutheniumatom zu einer starken agostischen Wechselwirkung. Der Abstand $d(\text{C25–Ru})$ ist mit 2.408(0) Å deutlich kleiner als für Ru–F- und Ru–Cl-Wechselwirkungen in vergleichbaren Rutheniumbenzyliden-Komplexen.^[6]

Diese unerwartete C–H-Insertion veranlasste uns zur Synthese eines phosphanfreien Ruthenium-Komplexes der 2. Generation, in dem die *ortho*-Positionen eines N-Aryl-Substituenten ebenfalls unsubstituiert sind. Wir nahmen an, dass die Bindungsbildung zwischen Benzyliden-Kohlenstoffatom und der β -Position des N-Aryl-Substituenten immer dann auftreten kann, wenn Luftsauerstoff vorhanden ist und die Annäherung der beiden Positionen nicht sterisch gehindert

ist. Wir synthetisierten deshalb den Ru-Komplex **17**. Die Herstellung der Carben-Vorstufe **15** erfolgte analog der von uns beschriebenen Syntheseroute zu unsymmetrisch substituierten Carbenen (Schema 3).^[11]



Schema 3. Synthese der Ruthenium-Komplexe **16** und **17**: a) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, (\pm) -Binap, 2-Brommesitylen, NaOtBu, Toluol, 80°C, 72 h, 91%; b) NH_4BF_4 , $\text{CH}(\text{OEt})_3$, HCOOH , 120°C, 18 h; 85%; c) **1**, $\text{KOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Hexan, 50°C, 12 h, 97%; d) 2-Isopropoxystyrol, CH_2Cl_2 , 40°C, 0.5 h, 67%. dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

Der luftstabile NHC-Phosphan-Komplex **16** ist durch Zugabe von **1** zu einer Hexanlösung des in situ aus **15** erzeugten Carbens in ausgezeichneter Ausbeute zugänglich. Die Umsetzung von **16** mit 2-Isopropoxystyrol ergab den phosphanfreien Komplex **17**. Das unter Stickstoff erhaltene Rohprodukt enthielt nur den Hoveyda-Grubbs-analogen Katalysator **17**. Erstaunlich war daher, dass bei der säulenchromatographischen Reinigung zwei grüne Produkte isoliert werden konnten: zum einen der olivgrüne Ruthenium-Komplex **17** (Ausbeute 67%) und zum anderen das dunkelgrüne, kristalline C-H-Insertionsprodukt **18** in einer Ausbeute von 10%.

Beide Feststoffe sind luftstabil. In CH_2Cl_2 wandelte sich **17** innerhalb weniger Stunden vollständig in **18** um.^[12] Die Insertion ließ sich NMR-spektroskopisch an der Abnahme des Benzyliden-Signals bei 16.65 ppm verfolgen. Die isolierten Komplexe **12** und **18** waren bei Metathesereaktionen völlig inaktiv. Die Röntgenstrukturanalyse bestätigt die Bildung des Insertionsprodukts (Abbildung 2).^[10] Der Komplex **18** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $C2/c$.

Die Insertion wurde nur in Lösung und der Gegenwart von Luftsauerstoff beobachtet, nicht jedoch unter Schutzgas. Diese Befunde lassen sich über den in Schema 4 vorgeschlagenen Reaktionsweg erklären, der aus einer Abfolge von pericyclischer Reaktion, Oxidation und Rearomatisierung besteht. In den Komplexen können verschiedene mesomere

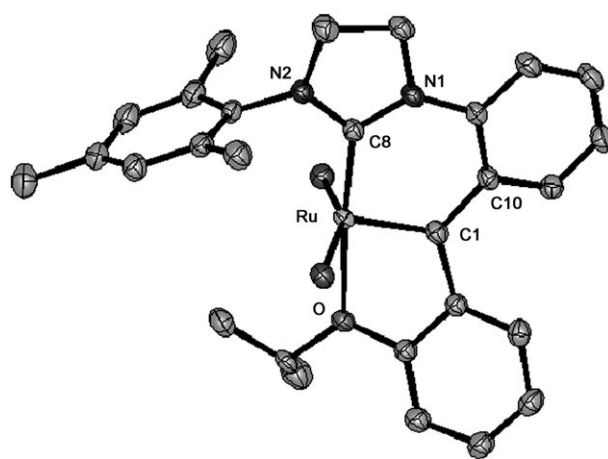
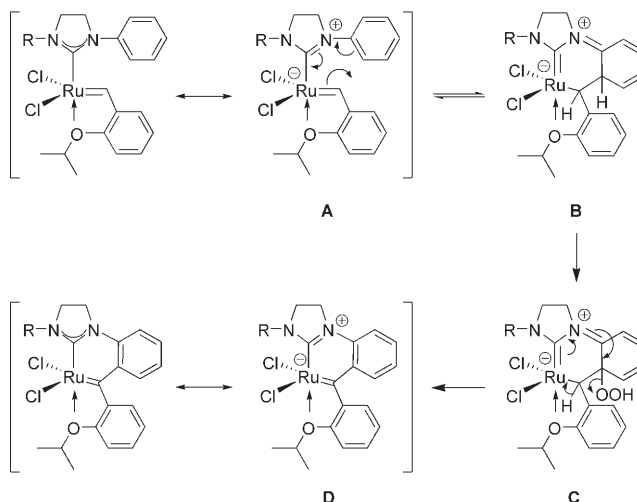


Abbildung 2. Molekülstruktur von **18** (ORTEP-Darstellung, Schwingungsellipsoide für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit); die H-Atome wurden weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Ru–C1 1.841(2), Ru–C8 1.928(2), Ru–O 2.217(2), C1–C10 1.470(3), C1–Ru–C8 94.0(1), C1–Ru–O 81.1(1), C8–Ru–O 175.1(1), Ru–C1–C10 124.6(2).



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus der Insertion.

Formen auftreten. Die Grenzstruktur **A** kann begünstigt durch die Geometrie des Alkoxybenzyliden-Liganden einen pericyclischen Ringschluss zu **B** eingehen. Diese Reaktion ist reversibel; erst die Oxidation mit Sauerstoff macht die Reaktion irreversibel (**C**). Die anschließende Eliminierung und Rearomatisierung liefert dann das Insertionsprodukt **D**.

Diese Befunde sind von Bedeutung für die weitere Entwicklung von Metathesekatalysatoren. Komplexe mit *N*-Aryl-substituierten *N*-heterocyclischen Carbenen, besonders solche vom Grubbs-Hoveyda-Typ, die in der *ortho*-Position des Aren-Substituenten keine sterische Hinderung aufweisen, können durch intramolekulare C-H-Insertion zu Metathese-inaktiven Komplexen führen. Die Reaktion tritt nur in Gegenwart von Luftsauerstoff auf. Metathesekatalysatoren dieser Art sollten daher unter Sauerstoffausschluss gehandhabt werden. Die säulenchromatographische Reinigung und

Wiedergewinnung der Präkatalysatoren wird dadurch erschwert.

Eingegangen am 12. Juni 2007,
veränderte Fassung am 6. Juli 2007
Online veröffentlicht am 13. September 2007

Stichwörter: Carbene · Desaktivierung · Insertionen ·
Metathese · Ruthenium

- [1] Übersichtsartikel: a) P. H. Deshmukh; S. Blechert, *Dalton Trans.* **2007**, 2479; S. Blechert, *Dalton Trans.* **2007**, 2479; b) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117; c) *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; d) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.
- [2] 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.
- [3] a) S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430; b) S. Imhof, S. Randl, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2001**, 1692; c) M. Bieniek, R. Bujok, M. Cabaj, N. Lugan, G. Lavigne, D. Arlt, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13652.
- [4] a) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 794; b) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2403; c) K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4038; d) K. Grela, M. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963; e) M. Zaja, S. J. Connon, A. M. Dunne, M. Rivard, N. Buschmann, J. Jiricek, S. Blechert, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6545; f) J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 6147; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5965; g) S. J. Connon, M. Rivard, M. Zaja, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 572; h) N. Buschmann, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2004**, 667; i) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9318.
- [5] M. B. Dinger, P. Nieczypor, J. C. Mol, *Organometallics* **2003**, 22, 5291.
- [6] T. Ritter, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11768.
- [7] a) M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7202; b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6543; c) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2546; d) S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7414; e) M. B. Dinger, J. C. Mol, *Organometallics* **2003**, 22, 1089; f) M. B. Dinger, J. C. Mol, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2827.
- [8] V. Böhrsch, J. Neidhöfer, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1302.
- [9] L. Jafarpour, A. C. Hiller, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 442.
- [10] CCDC 652866 und 652867 (**12** und **18**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [11] K. Vehlows, S. Maechling, S. Blechert, *Organometallics* **2006**, 25, 25.
- [12] Über eine durch Donorliganden induzierte Carbeninsertion wurde kürzlich berichtet: B. R. Galan, K. P. Kalbarczyk, S. Szczepankiewicz, J. B. Keister, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1203.