

Die Metathese kleiner Ringe – lohnenswert und anspruchsvoll zugleich**

Karol Grela*

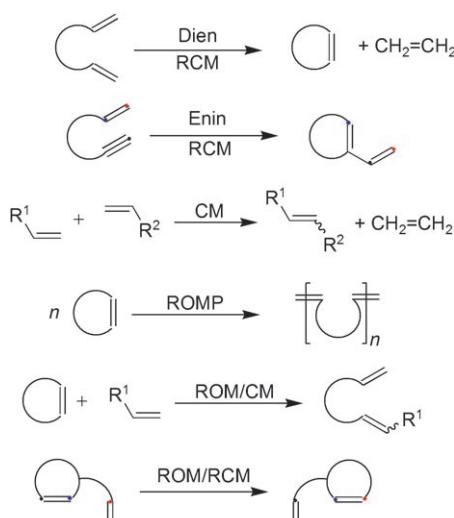
Carbene · Cycloisomerisierungen ·
Homogene Katalyse · Metathese

Bei der Olefinmetathese (Metathese ist abgeleitet vom griechischen Wort für Vertauschung: $\mu\epsilon\tau\alpha\theta\epsilon\sigma\zeta$) findet ein Alkylidenaustausch zwischen zwei reagierenden Fragmenten statt, der durch Übergangsmetall-Alkylid-Komplexe vermittelt wird.^[1]

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Reihe eleganter Anwendungen der Olefinmetathese entwickelt. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich nun effizient vielzählige Moleküle herstellen, deren Synthese noch vor zehn Jahren bedeutend aufwändiger war.^[1] Es wurden mehrere Arten der Olefinmetathese entwickelt, unter anderem die Ringschlussmetathese (RCM) und die Kreuzmetathese (CM), die breite Anwendung bei der Herstellung biologisch aktiver Verbindungen finden (Schema 1). Um eine Ringschlussmetathese handelt es sich, wenn ein Dien eine intramolekulare Metathese unter Bildung eines cyclischen Olefins eingeht. Die

analoge intramolekulare Reaktion eines Enins wird manchmal Enincycloisomerisierung oder Enin-RCM genannt.^[2] Die Ringschlussmetathese von Dienen und Eninen ist eine leistungsfähige Methode zur Bildung mittlerer und großer Ringe (fünf- oder mehrgliedriger Ringe). Man geht jedoch allgemein davon aus, dass keine kleinen (drei- und viergliedrigen) und gespannten Ringe durch RCM gebildet werden können.^[3] In solchen Fällen kann die Ringöffnung thermodynamisch weitaus günstiger sein als der Ringschluss. Tatsächlich sind verschiedene gespannte Moleküle, z. B. Norbornen-Derivate, bekannte Beispiele für Ringöffnungsmetathese-Polymerisationen (ROMP; Schema 1).^[4]

Cyclopropene und Cyclobutene können durch Ringöffnung mithilfe des Metathesekatalysators in ähnlicher Art und Weise polymerisiert werden, allerdings gibt es weniger Beispiele für derartige Umwandlungen als für ROMP-Reaktionen von Norbornenen.^[4] Die treibende Kraft bei diesen Reaktionen ist die Aufhebung der enormen Spannung in den Drei- und Vierringen. Eine andere mögliche Umwandlung für hochgespannte cyclische Olefine ist die Ringöffnungsmetathese/Kreuzmetathese (ROM/CM). Michaut et al. haben gezeigt, dass der Grubbs-Ruthenium-Komplex Gru-I (Abbildung 1) effizient die ROM/CM von Cyclopropenonketal 1 katalysiert, wobei das 1,4-Divinylketon-Derivat 2 mit guten Ausbeuten gebildet wird (Schema 2).^[5]



Schema 1. Ausgewählte Beispiele zur Olefinmetathese.

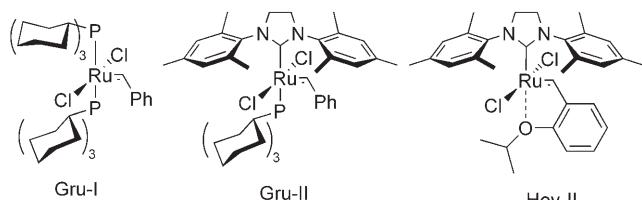
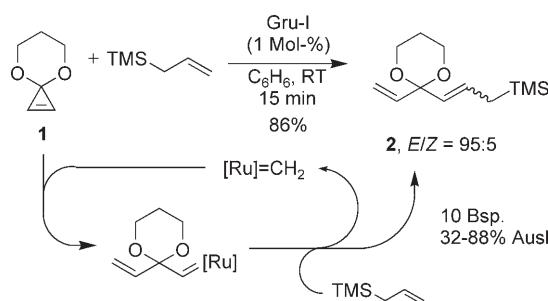


Abbildung 1. Rutheniumkatalysatoren, die häufig in der Olefinmetathese verwendet werden.

Später verwendeten Kozmin und Mitarbeiter die Öffnungsreaktion eines gespannten Cyclopropenkets, um die Spiroketal-Kernbereiche von einigen Naturstoffen, wie Bistrramid A,^[6a] Spirofungin A^[6b] und Routiennocin, herzustellen.^[6c] Eine elegante asymmetrische Ringöffnung/Kreuzmetathese (AROM/CM) von Cyclopropenen, katalysiert durch einen chiralen Rutheniumkatalysator, wurde kürzlich von Giudici und Hoveyda beschrieben.^[7]

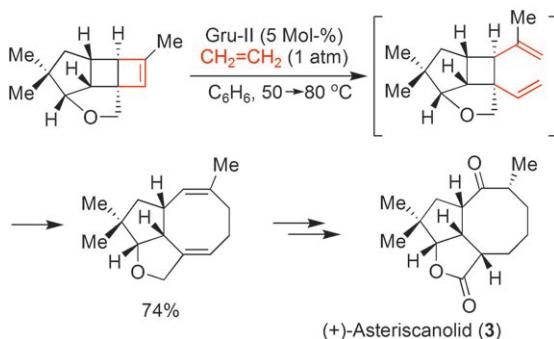
[*] Prof. Dr. K. Grela
Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences
Kasprzaka 44/52, 01224 Warschau (Polen)
Fax: (+ 48) 22-632-6681
E-Mail: klgrela@gmail.com
Homepage: <http://zinc.icho.edu.pl/>

[**] K.G. dankt der Foundation for Polish Science für die „Mistrz“-Professur.



Schema 2. ROM/CM von Cyclopropononketal 1. TMS = Trimethylsilyl.

Außer den Cycloopenen wurden auch einige Cyclobutene in der ROMP und in ähnlichen Prozessen umgesetzt. Eine der beeindruckendsten Anwendungen unter Beteiligung einer Cyclobuten-Ringöffnung ist die Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid (3) von Limanto und Snapper, die die ROM/CM-Sequenz und eine anschließende Divinylcyclobutan-Umlagerung nutzten, um den Cyclooctan-Teil der tricyclischen Kernstruktur des Naturstoffs herzustellen (Schema 3).^[8a] Eine ähnliche ROM/CM-Reaktion von substituier-

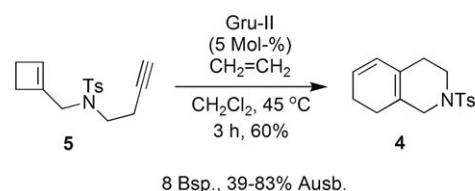


Schema 3. ROM/CM von Cyclobutene in der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid (3).

tem Cyclobutene mit gasförmigem Ethylen wurde von Schrader und Snapper bei der Herstellung einer Reihe von Isoprostan-Analoga^[8b] sowie von Harrity und Mitarbeitern bei der Synthese von (±)-Sporochnol A verwendet.^[8c]

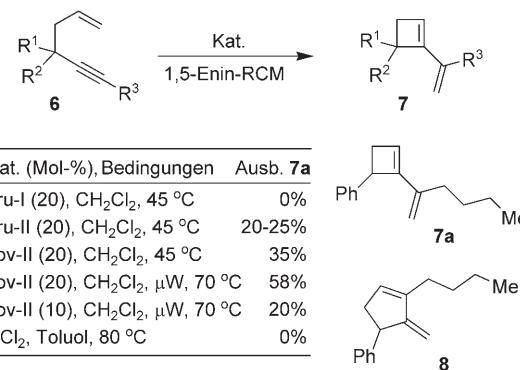
Hoveyda et al. berichteten über eine asymmetrische Ringöffnung/Ringschlussmetathese (AROM/RCM) von substituierten Cyclobutenen, die durch einen chiralen Mo-lybdän-Alkylid-Katalysator vermittelt wurde.^[9] Diese Tandem-ROM/RCM-Reaktion verläuft effizient mit hoher Enantioselektivität und bietet einen schnellen Einstieg in enantiomerenangereicherte Dihydrofurane. Die Gruppe um Nicolaou verwendete eine ähnliche Sequenz, um ein chirales Cyclobutene-1,2-diol-Derivat mithilfe des achiralen Rutheniumkatalysators Gru-II zu öffnen.^[10]

Ein bemerkenswertes Beispiel für eine ROM/RCM-Reaktion von alkinsubstituierten Cyclobutenen wurde von Mori und Mitarbeitern entwickelt. Bei der Enin-Variante^[2] einer ROM/RCM-Kaskade wurden Isochinoline wie 4 aus Cyclobutenderivaten 5 mithilfe von Gru-II in einer Ethylenatmosphäre in guten Ausbeuten synthetisiert (Schema 4).^[11]



Schema 4. ROM/RCM von Cyclobutenin 5. Ts = Toluol-4-sulfonyl.

Diese willkürliche Auswahl von Beispielen belegt, dass die metathetische Öffnung von gespannten Drei- und Vierringen eine sehr hilfreiche Umwandlung ist, die sowohl bei zahlreichen stereokontrollierten Totalsynthesen von Naturstoffen und bioaktiven Verbindungen als auch für Polymerisationen genutzt wurde. Auf der anderen Seite gibt es jedoch so gut wie keine Berichte über die *Bildung* von drei- und viergliedrigen Carbo- oder Heterocyclen durch Metathesereaktionen. Angesichts dieser Tatsache ist der aktuelle Beitrag von Deblets und Campagne^[12] über die Herstellung von Vinylcyclobutenen durch Enin-RCM ein Durchbruch. Die Autoren haben gezeigt, dass Katalysatoren vom Grubbs- und Hoveyda-Typ in der Lage sind, die Eninmetathese^[2] der 1,5-Eninsubstrate 6 unter Bildung der funktionalisierten Cyclobutene 7 zu vermitteln (Schema 5).



Schema 5. 1,5-Enin-RCM. μW = Mikrowellenstrahlung.

Zur genaueren Untersuchung dieser Umwandlung wurde die Reaktion zum Cyclobuten 7a unter verschiedenen Bedingungen untersucht (Schema 5). In Gegenwart des Gru-I-Katalysators wurde kein cyclisches Produkt beobachtet, wohingegen bei Verwendung der wirksameren Katalysatoren der zweiten Generation^[11] Gru-II und Hov-II das erwartete Cyclobuten 7a in 20–35% Ausbeute gebildet wurde. Als günstig erwies sich Mikrowellenbestrahlung,^[13] die die Aus-

beute auf bemerkenswerte 58 % erhöhte. Leider blieben alle Versuche zur Senkung der verwendeten Menge an Hov-II-Katalysator erfolglos, weil die Ausbeute deutlich abfiel. Unklar ist noch der Grund, warum mindestens 20 Mol-% Katalysator erforderlich sind, um eine gute Ausbeute zu erzielen. Laut den Autoren wurden neben dem erwarteten Cyclobuten **7a** in der Reaktionsmischung nur geringe Mengen der nicht charakterisierten „CM-Dimere“ (5 %) und außerdem die Ausgangsverbindung **6a** (10–15 %) gefunden. Interessanterweise wurde keine Bildung des weniger gespannten Cyclopentens **8**, des Produkts einer alternativen Cyclisierung,^[14] beobachtet. Campagne untersuchte auch die Wirkung von Ethylen („Moris Bedingungen“ für die Eninreaktion);^[15] in diesem Fall wurde jedoch eine übermäßige Bildung von Nebenprodukten beobachtet.^[16] Zu guter Letzt wurde auch der Einsatz von PtCl_2 als Katalysator getestet, der aber nicht zur Reaktion führte (Schema 5).^[17]

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen studierten Debleds und Campagne den Anwendungsbereich dieser Umwandlung. Sie untersuchten verschiedene 1,5-Enin-Substrate, die in Ausbeuten von bis zu 58 % zu den Cyclobutens **7a–l** führten (Abbildung 2). Die Autoren fanden,

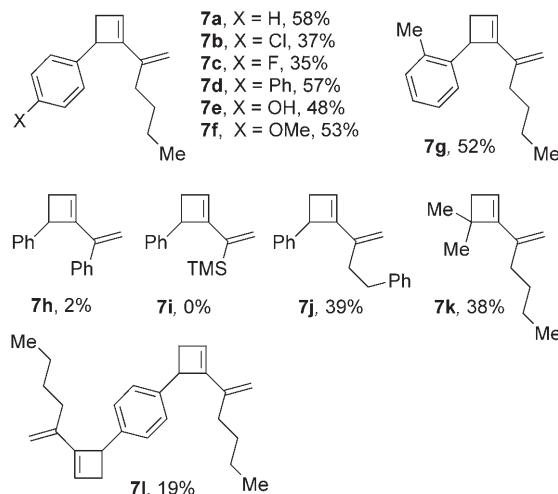
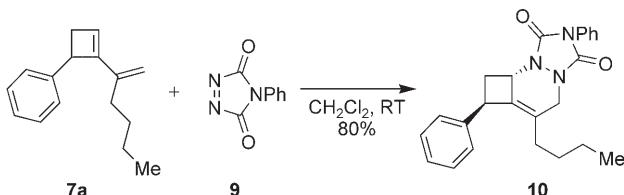


Abbildung 2. Produkte der 1,5-Enin-RCM.

dass der Cyclobutenring zwar mit verschiedenen Substituenten R^1 und R^2 versehen werden kann, dass am Alkinylteil jedoch nur Alkylsubstituenten (R^3) toleriert werden. Schließlich wurde noch der Versuch einer doppelten Cyclisierung eines Bis(enin)substrats unternommen, wobei das Bis(cyclobutene) **7l** in einer moderaten Ausbeute von 19 % gebildet wurde (Abbildung 2). Die moderaten Ausbeuten dieser Reaktionen wurden von den Autoren mit unvollständigem Umsatz (die meisten Reaktionsmischungen enthielten noch Ausgangsverbindung) und der Bildung einiger unbekannter Nebenprodukte begründet. Außerdem können auch Schwierigkeiten bei der Reinigung der empfindlichen, hochgespannten Cyclobutene für die Verringerung der Ausbeute verantwortlich sein.

Diese Ergebnisse eröffnen einen neuen, einfachen Zugang zu funktionalisierten Cyclobutenen, die wertvolle Bau-

steine in der organischen Synthese sind. Die 1,3-Dien-Einheit in **7** kann außerdem bei vielen Umwandlungen, z. B. bei Diels-Alder-Cycloadditionen, genutzt werden. So reagiert **7a** mit dem Dienophil **9** bei Raumtemperatur wie erwartet unter Bildung von Tricyclus **10** als einzigem Diastereomer in einer guten Ausbeute von 80 % (Schema 6).^[12]



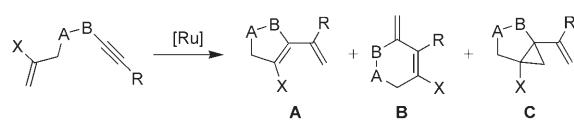
Schema 6. Diels-Alder-Reaktion von **7a**.

Debleds und Campagne haben die Bandbreite der Metathesereaktionen vergrößert, indem sie demonstriert haben, dass gespannte Vierringe durch die Eninreaktion erhalten werden können. Der Nachteil dieser Reaktion besteht noch darin, dass die Ausbeuten mäßig und die Katalysatorbeladungen hoch sind; das Substratspektrum für die 1,5-Enin-RCM muss ebenfalls noch verbreitert werden. Zwar scheint die Reaktion nach dem bekannten Weg der metathetischen 1,n-Enin-Cycloisomerisierung abzulaufen,^[2] allerdings wäre es wichtig, noch einige Beweise für den Mechanismus zu liefern. Es ist davon auszugehen, dass bei einer weiteren Optimierung der Reaktionsbedingungen oder beim Einsatz von wirksameren Katalysatoren die Effizienz der Reaktion zunehmen und der Anwendungsbereich vergrößert werden wird.^[18] Die Einfachheit der Umwandlung und die große Bedeutung der Produkte für die Synthese lassen vermuten, dass diese Methode zahlreiche Anwendungen finden wird. Die ersten Ergebnisse von Debleds und Campagne sind gewiss weitere Untersuchungen wert.^[19]

Online veröffentlicht am 13. Juni 2008

- [1] Ausgewählte Aufsätze zur Olefinmetathese: a) *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) P. H. Deshmukh, S. Blechert, *Dalton Trans.* **2007**, 2479; c) D. Astruc, *New J. Chem.* **2005**, 29, 42; d) A. Fürstner, *Angew. Chem. 2000*, **112**, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, **39**, 3012; aus dem Blickwinkel der Industrie: e) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, **85**(7), 37.
- [2] Aktuelle Aufsätze zur Eninmetathese: a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, **104**, 1317; b) M. Mori, *Ene-yne Metathesis in Handbook of Metathesis, Bd. 2* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 176; c) C. S. Poulsen, R. Madson, *Synthesis* **2003**, **1**; d) H. Villar, M. Frings, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, **36**, 55; e) M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, **349**, 121.
- [3] Ein kurzer Überblick zur Herstellung cyclischer gespannter Moleküle durch Olefinmetathese: S. K. Collins, *J. Organomet. Chem.* **2006**, **691**, 5122.
- [4] Überblick zur ROMP: Lit. [1a] sowie a) K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*; Academic Press, London, **1997**; b) G. Odian, *Principles of Polymerization*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1991**; c) M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.* **2000**, **100**, 1565.

- [5] M. Michaut, J.-L. Parrain, M. Santelli, *Chem. Commun.* **1998**, 2567.
- [6] a) A. V. Statsuk, D. Liu, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9546; b) J. Marjanovic, S. A. Kozmin, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 9010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 8854; c) K. Matsumotoa, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 557.
- [7] R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3824.
- [8] a) J. Limanto, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8071; b) T. O. Schrader, M. L. Snapper, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9685; c) M. J. Bassindale, P. Hamley, J. P. A. Harrity, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9055.
- [9] G. S. Weatherhead, J. G. Ford, E. J. Alexanian, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1828.
- [10] K. C. Nicolaou, J. A. Vega, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4441.
- [11] M. Mori, H. Wakamatsu, K. Tonogaki, R. Fujita, T. Kitamura, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1066.
- [12] O. Debleds, J.-M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1562.
- [13] Wichtige Literaturstellen: a) *Microwaves in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; b) B. L. Hayes, *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Lidstrom, J. P. Tierney), Blackwell Publishing, Oxford, **2005**; c) C. O. Kappe, A. Stadler, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) *Microwaves in Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; e) *Microwave Methods in Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Larhed, K. Olofsson), Springer, Berlin, **2006**.
- [14] Manchmal verläuft die Metathese von Eninen mit einer inneren Dreifachbindung nicht selektiv und führt zur Bildung dreier Produkte: eines „normalen“ Diens **A**, eines Nebenprodukts **B** mit einer exocyclischen Doppelbindung und eines bicyclischen Produkts **C**, das eine Cyclopropaneinheit enthält.



Siehe: a) V. Sashuk, K. Grela, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 257, 59; b) T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678, zit. Lit.

- [15] a) A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **2004**, 1020; b) M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082.
- [16] Es kann davon ausgegangen werden, dass die unerwünschte ROM/CM des hochgespannten Cyclobutenproduktes **7**, ähnlich wie die in Schema 3 gezeigte, erheblich gesteigert werden könnte, wenn die Reaktion in Ethylenatmosphäre durchgeführt wird.
- [17] Metathetische Cycloisomerisierungen von 1, *n*-Eninen entsprechen nur einem kleinen Teil der vielzähligen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen zur Bindungsreorganisation von Eninen. Wichtige Literaturstellen: a) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813; b) M. Mendez, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 15; c) G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 215; jüngste Beispiele für platin-katalysierte Cycloisomerisierungen von Eninen unter Bildung von Cyclobutenen: d) F. Marion, J. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1509; e) A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8244.
- [18] Ein aktuelles Beispiel: V. Sashuk, C. Samojlowicz, A. Szadkowska, K. Grela, *Chem. Commun.* **2008**, 2468.
- [19] Anmerkung bei der Korrektur: Mit der Cycloisomerisierung von 1, *n*-Eninen beschäftigt sich ein aktueller Übersichtsartikel: V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268.