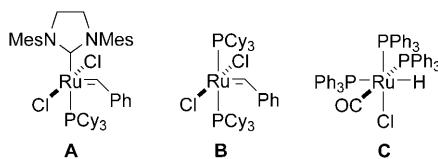


Ruthenium-katalysierte Isomerisierung von terminalen Olefinen: Anwendungen in der Synthese**

Timothy J. Donohoe,* Timothy J. C. O’Riordan und Carla P. Rosa

Alkene · Isomerisierungen · Naturstoffe · Ruthenium · Synthesemethoden

Während des vergangenen Jahrzehnts hat die Olefinmetathese die organische Chemie revolutioniert. Die von Grubbs und Mitarbeitern entwickelten Katalysatoren wie **A** (Schema 1) erweiterten unsere Möglichkeiten zur C-C-Bindungs-



Schema 1. Beispiele für Rutheniumkatalysatoren zur Olefinisomerisierung. Cy = Cyclohexyl, Mes = Mesyl.

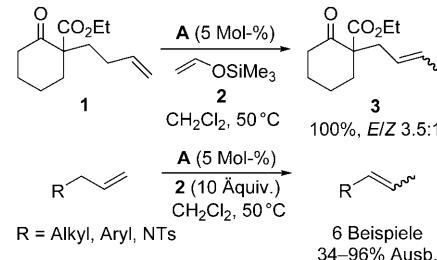
bildung mithilfe von Reaktionen wie der Ringschlussmetathese (RCM), der Olefinkreuzmetathese oder der ringöffnenden Olefinmetathesepolymerisation.^[1] Zudem wurde erkannt, dass die von Rutheniumcarbenen abgeleiteten Katalysatoren die Isomerisierung terminaler Olefine zu internen Olefinen katalysieren.^[2] Das vorliegende Highlight fasst die Anwendung dieser Methode bei der Totalsynthese komplexer Naturstoffe zusammen.

Die Olefinisomerisierung durch Übergangsmetallkatalysatoren ist ein gängiges Verfahren in der organischen Synthese.^[3] Katalysatoren wie $[(PPh_3)_3RhCl]$ (der Wilkinson-Katalysator) werden z. B. häufig zur Isomerisierung von Allylethern eingesetzt.^[4] Dagegen gewährleistet die Anwendung eines beispielsweise aus dem Katalysator **A** erzeugten Rutheniumhydrids besonders milde und effiziente Bedingungen, die sicherstellen, dass das Olefin nicht hydriert und das terminale Olefin lediglich zur benachbarten Position isomerisiert wird.

Die Entdeckung, dass Rutheniummetathesekatalysatoren zur Isomerisierung terminaler Olefine eingesetzt werden können, kann sehr nützlich für die Synthese sein, besonders in Fällen, in denen die Einführung eines Vinyl- oder Propenyl-

substituenten problematisch ist. Allylgruppen haben den Vorteil, dass ihre Einführung (z. B. durch eine radikalische Keck-Allylierung von Halogenalkanen,^[5] die Allylierung eines Enolats oder die Addition eines metallorganischen Allylreagens an eine Carbonylgruppe) leichter als die Addition einer Vinylgruppe ist. Die anschließende Isomerisierung des terminalen Olefins zur internen Position erzeugt eine Propenylgruppe, die weiter funktionalisierbar ist. Diese Abfolge schlägt daher eine Brücke zwischen der Chemie einer Allyl- und der einer Vinylgruppe.

Den Einsatz des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation **A** zur Olefinisomerisierung veröffentlichten Nishida und Mitarbeiter im Jahr 2002.^[2] Beim Versuch der Kreuzmetathese des Olefins **1** mit dem Silylenolether **2** war eine unerwartete Reaktion eingetreten, die die selektive Isomerisierung des terminalen Olefins zur Folge hatte und die Propenylspezies **3** ergab (Schema 2). Das Produkt fiel als 3.5:1-



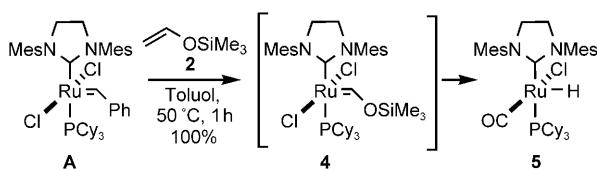
Schema 2. Isomerisierung terminaler Olefine durch einen Rutheniumkatalysator. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Mischung der *E*- und *Z*-Isomere an. Auch andere terminale Olefine wurden diesen Reaktionsbedingungen unterzogen, wodurch die jeweiligen Isomerisierungsprodukte in mittleren bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurden.

Es wurde vorgeschlagen, dass die für die Isomerisierung verantwortliche Spezies ein Rutheniumhydrid ist, das *in situ* aus **A** und dem Silylenolether **2** erzeugt wird. 2006 zeigten Nishida und Mitarbeiter, dass **A** in Gegenwart von **2** den Fischer-Carbenkomplex **4** bildet, der zum Rutheniumhydridkomplex **5** zerfällt (Schema 3).^[6] Der aktive Komplex **5** addiert sich reversibel an das Olefin und fördert die Isomerisierung des terminalen Olefins um ein Kohlenstoffatom.^[7] Die Reaktion endet vermutlich aus sterischen Gründen mit der Doppelbindung an dieser Position. Das Rutheniumhydrid

[*] Prof. T. J. Donohoe, T. J. C. O’Riordan, Dr. C. P. Rosa
Chemistry Research Laboratory, University of Oxford
Mansfield Road, Oxford OX1 3TA (Großbritannien)
Fax: (+44) 1865-275-674
E-Mail: timothy.donohoe@chem.ox.ac.uk

[**] Wir danken der Fundação para a Ciência e a Tecnologia (MCTES, Portugal) für finanzielle Unterstützung.



Schema 3. Umwandlung von **A** in das Rutheniumhydrid **5**.

5 war zuvor von Nolan und Mitarbeitern^[8a] sowie von Grubbs und Mitarbeitern isoliert worden,^[8b] sein Potenzial als Isomerisierungskatalysator war jedoch kaum erforscht worden.^[8c]

Weitere Methoden zur Zersetzung von Rutheniummetathesekatalysatoren für die Anwendung bei Olefinisomerisierungen bestehen in der Behandlung mit Wasserstoff,^[9] mit anorganischen Hydriden^[10] und mit Natriumhydroxid/2-Propanol.^[11] Die letztgenannte Methode wurde von Schmidt und Biernat für Tandem-RCM-Isomerisierungen entwickelt. Das Rutheniumhydrid **C** (Schema 1) wurde ebenfalls als Isomerisierungskatalysator, insbesondere für eine Isomerisierungs-RCM-Route zu Heterocyclen, entwickelt.^[12]

Anknüpfend an eine erste Untersuchung von Dinger und Mol^[13a] veröffentlichten Hanessian et al.^[13b] ein effizientes Verfahren zur Isomerisierung terminaler Olefine unter minimaler Selbstdimerisierung oder Kreuzmetathese, bei dem sie Methanol einsetzen, um das Hydrid **5** in situ aus dem Katalysator **A** zu erzeugen (Tabelle 1). Die Reaktion verlief erfolgreich bei der Isomerisierung einer Vielzahl von Allylverbindungen und ergab die entsprechenden Propenylspezies als *E/Z*-Isomerengemische. Substrate, deren Isomerisierung durch andere Methoden sich als schwierig erwiesen hatte, wurden unter diesen Bedingungen in die gewünschten Produkte umgewandelt. Zum Beispiel wurde das elektronenarme Pentafluorallylbenzol in einer Ausbeute von 80% zu **6** isomerisiert (Tabelle 1, Nr. 1).^[14] Eine Vielfalt an funktionellen

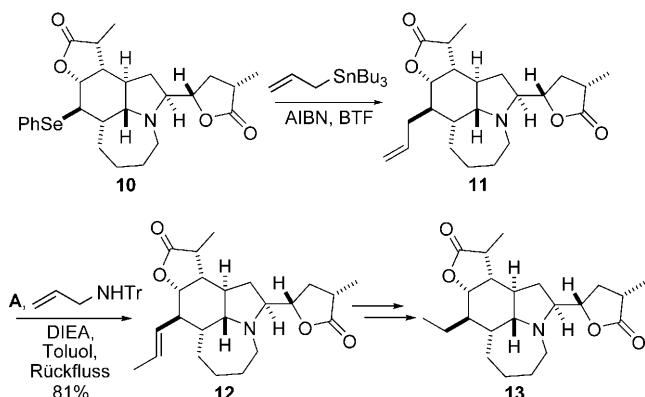
Tabelle 1: Beispiele für die Isomerisierung terminaler Olefine.

Nr.	Produkt ^[a]	Ausb. [%] ^[b]	<i>E/Z</i> ^[c]	R $\xrightarrow[\text{MeOH, 60 } ^\circ\text{C}]{\text{A (10 Mol-%)}}$ R	
1		6	80	>20:1	
2		7	93	7:1	
3		8	90	5:1	
4		9	96	4:1	

[a] Gezeigt ist nur das *E*-Isomer. [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie. [c] Das *E/Z*-Verhältnis wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, BOM = Benzyloxymethyl, TBDSO = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Gruppen wurde toleriert, und es wurde keine weitere Isomerisierung oder Konjugation des isomerisierten Olefins beobachtet (Tabelle 1, Nr. 2–4).

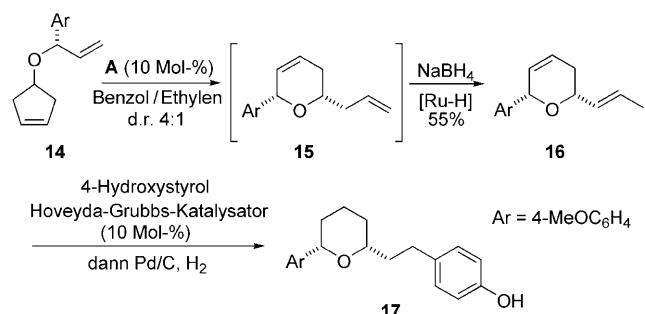
Die Isomerisierung terminaler Olefine erwies sich als vielseitiges Verfahren zur Synthese komplexer Naturstoffe. 2005 veröffentlichten Wipf und Spencer die erste Totalsynthese von (–)-Tuberostemonin (**13**; Schema 4).^[15] Eine Keck-



Schema 4. Umwandlung einer Allyl- in eine Ethylseitenkette auf dem Weg zu (–)-Tuberostemonin (**13**). AIBN = Azobis(isobutyronitril), BTF = C₆H₅CF₃, DIELA = Diisopropylethylamin, Tr = Trityl.

Allylierung des Selenids **10** lieferte das Allyl-substituierte Derivat **11** in einer Ausbeute von 70%. Versuche, die Allylseitenkette unter oxidativen Bedingungen in die gewünschte Ethylgruppe umzuwandeln, führten zu einer weitgehenden Zersetzung von **11**. Dagegen ergab die Isomerisierung des in **11** enthaltenen terminalen Olefins nach dem Verfahren von Roy und Mitarbeitern das Propenylintermediat **12** in 81% Ausbeute.^[16] Die Kreuzmetathese mit Ethylengas, gefolgt von einer Hydrierung, führte zu (–)-Tuberostemonin (**13**).

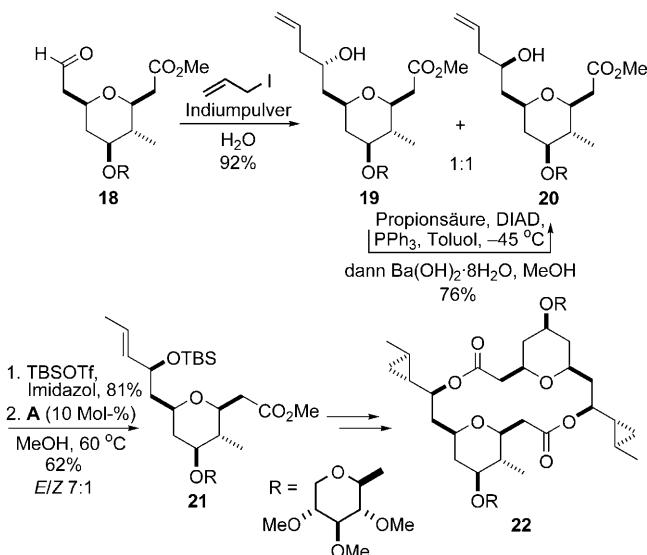
Böhrsch und Blechert setzten bei ihrer Synthese von (–)-Centrolobin (**17**) auf die Isomerisierung eines terminalen Olefins.^[17] Dabei ergab die diastereoselektive Ringumlagerungsmetathese (dRRM) des Cyclopentens **14** zunächst das Dihydropyran **15** als Zwischenstufe (Schema 5). Nach vollständiger Umsetzung von **14** wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumborhydrid versetzt, um den Metathesekatalysator in ein Rutheniumhydrid zu überführen, das ausschließlich die terminale Doppelbindung in **15** isomerisierte und das interne Olefin **16** in einer Ausbeute von 55% lieferte. Eine Kreuz-



Schema 5. Isomerisierungsstrategie bei der Synthese von (–)-Centrolobin (**17**).

metathese von **16** mit 4-Hydroxystyrol, gefolgt von der Hydrierung der verbleibenden Olefin-Doppelbindungen, ergab schließlich (–)-Centrolobin (**17**).

Die von Hanessian et al. entwickelte Methode wurde von Willis und Mitarbeitern vor kurzem in einer neuen Totalsynthese von Clavosolid D (**22**) eingesetzt.^[18a] In ihrer verwandten Synthese von Clavosolid A^[18b] wurde die Cyclopropylseitenkette ursprünglich über eine nichtselektive Addition eines metallorganischen Propenylreagens eingeführt, die eine 1:1-Mischung von Carbinolepimeren ergab. Da sich das Recycling des unerwünschten Epimers jedoch als problematisch erwies, war eine effizientere Methode erforderlich. Die Indium-vermittelte Addition von Allyliodid an den Aldehyd **18** ergab eine 1:1-Mischung der epimeren Alkohole **19** und **20**, die durch Säulenchromatographie getrennt wurden (Schema 6). Das nicht erwünschte Epimer **19** wurde in einem

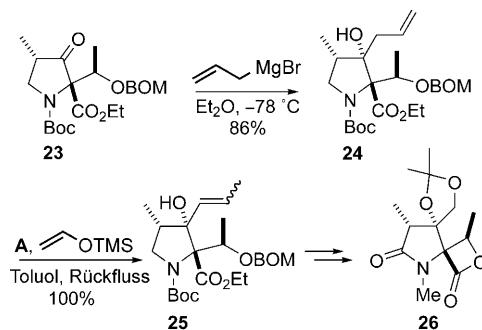


Schema 6. Olefinisomerisierung bei der Synthese von Clavosolid D (**22**). DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

zweistufigen Verfahren in **20** zurückverwandelt. Silylschutz von **20**, gefolgt von der Isomerisierung des terminalen Olefins, ergab die Propenylspezies **21** bevorzugt als *E*-Isomer in guter Ausbeute. Die nachfolgende diastereoselektive Cyclopropanierung mit anschließender Lactonisierung lieferte den Naturstoff **22** in fünf Stufen.

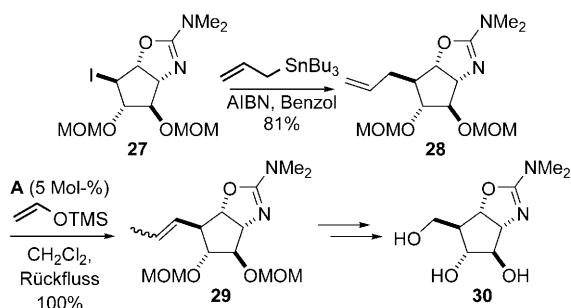
Die Synthese des Pyrrolidinonkerns von KSM-2690 B durch Donohoe et al. erforderte die Addition eines Nucleophils, das in eine Hydroxymethylgruppe umgewandelt werden konnte, an das Keton **23** (Schema 7). Da **23** inert gegen viele metallorganische Vinylreagentien ist, wurde ein alternativer Weg verfolgt:^[19] Die Addition von Allylmagnesiumbromid an **23** lieferte leicht den Homoallylalkohol **24**; die anschließende Ruthenium-katalysierte Isomerisierung führte zum Allylalkohol **25**. Die Ozonolyse des resultierenden Olefins lieferte ein 1,2-Diol, das in sieben Stufen in den Pyrrolidinonkern **26** überführt wurde.

Ebenso wendeten Donohoe und Rosa die von Nishida und Mitarbeitern beschriebene Isomerisierung kürzlich bei



Schema 7. Allylierungs-Isomerisierungs-Strategie bei der Synthese des Pyrrolidinonkerns **26** von KSM-2690 B.

einer Synthese von (–)-Allosamizolin an.^[20] Versuche, ein Vinyl-substituiertes Cyclopentan direkt aus dem Iodid **27** mithilfe eines radikalischen Verfahrens herzustellen, blieben erfolglos. Eine Keck-Allylierung von **27** lieferte jedoch unmittelbar das Allylderivat **28** (Schema 8). Danach wurde das



Schema 8. Keck-Allylierung und Isomerisierung bei der Synthese von (–)-Allosamizolin (**30**). MOM = Methoxymethyl, TMS = Trimethylsilyl.

terminale Olefin **28** in quantitativer Ausbeute zum Propenylcyclopentan **29** isomerisiert. Die Ozonolyse des Olefins, gefolgt von der Entfernung der MOM-Schutzgruppen, ergab (–)-Allosamizolin (**30**) in 13 Stufen und 22 % Gesamtausbeute.

Die selektive Isomerisierung terminaler Olefine mit dem modifizierten Metathesekatalysator **5** hat sich als eine sehr nützliche Transformation erwiesen. In Kombination mit der unkomplizierten Einführung einer Allylgruppe in komplexe Moleküle ermöglicht diese Transformation den Aufbau von Verbindungen, die auf anderem Wege nur schwer zugänglich sind. Die wesentliche Einschränkung dieser Methode liegt in der Bildung eines Isomerengemisches, wobei meist das *E*-Isomer überwiegt. Diese Reaktion wurde jedoch in effizienter Weise genutzt, um als Äquivalent einer radikalischen Vinylierung oder der Addition eines metallorganischen Vinylreagens zu dienen, wenn andere Methoden erfolglos waren. Das Hydrid **5** ist ein hochwirksamer Katalysator und in einigen Fällen reaktiver als andere Katalysatoren; **5** leitet sich von kommerziell erhältlichen Stoffen ab, ist leicht herstellbar und kompatibel mit einer großen Auswahl von funktionellen Gruppen. Aus dem Erfolg mehrerer Totalsynthesen ist das

enorme Leistungsvermögen dieser Reaktion leicht ersichtlich.

Online veröffentlicht am 7. Januar 2009

-
- [1] *Handbook of Metathesis, Bd. 1–3* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
 - [2] a) M. Arisawa, Y. Terada, M. Nakagawa, A. Nishida, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4926; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4732; siehe auch: b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3781; c) C. Cadot, P. I. Dalko, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1839.
 - [3] Übersicht: W. A. Herrmann, M. Prinz, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Bd. 3, 2. Aufl.*, **2002**, S. 1119.
 - [4] a) E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224; b) G.-J. Boons, A. Burton, S. Isles, *Chem. Commun.* **1996**, 141.
 - [5] G. E. Keck, E. J. Enholm, J. B. Yates, M. R. Wiley, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079.
 - [6] M. Arisawa, Y. Terada, K. Takahashi, M. Nakagawa, A. Nishida, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255; diese Zerfallsweise ist analog zu derjenigen, die beim Zerfall von **B** mit Vinylenolethern zu beobachten ist: J. Louie, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2002**, *21*, 2153.
 - [7] B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865.
 - [8] Für das IMes-Derivat: a) H. M. Lee, D. C. Smith, Jr., Z. He, E. D. Stevens, C. S. Yi, S. P. Nolan, *Organometallics* **2001**, *20*, 794; b) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546; c) S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414.
 - [9] A. E. Sutton, B. A. Seigal, D. F. Finnegan, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390.
 - [10] a) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 816; b) S. D. Nielsen, T. Ruhland, L. K. Rasmussen, *Synlett* **2007**, 443.
 - [11] B. Schmidt, A. Biernat, *Synlett* **2007**, 2375.
 - [12] W. A. L. van Otterlo, E. L. Ngidi, S. Kuzvidza, G. L. Morgans, S. S. Moleele, C. B. de Koning, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996.
 - [13] a) M. B. Dinger, J. C. Mol, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2827; b) S. Hanessian, S. Giroux, A. Larsson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481.
 - [14] I. R. Baxendale, A.-L. Lee, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2006**, 1850.
 - [15] P. Wipf, S. R. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 225.
 - [16] Y.-J. Hu, R. Dominique, S. K. Das, R. Roy, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 838.
 - [17] V. Böhrsch, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2000**, 1968.
 - [18] a) P. T. Seden, J. P. H. Charmant, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637; b) C. S. Barry, J. D. Elsworth, P. T. Seden, N. Bushby, J. R. Harding, R. W. Alder, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3319.
 - [19] T. J. Donohoe, J. Y. K. Chiu, R. E. Thomas, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 421.
 - [20] T. J. Donohoe, C. P. Rosa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5509.