

Asymmetrische Ringschlussmetathese mit Pfiff**

Hendrik F. T. Klare und Martin Oestreich*

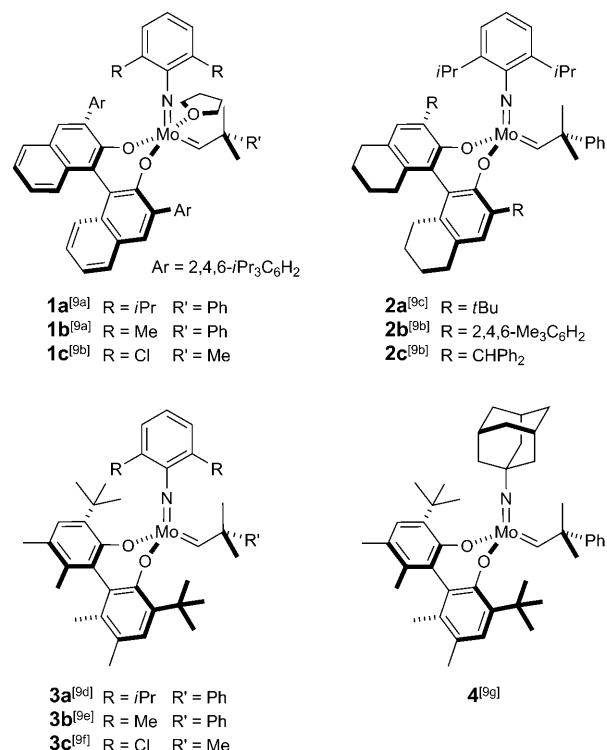
Alkene · Asymmetrische Katalyse ·
Fluktuierende Systeme · Metathese · Molybdän

Chirale Metallkatalysatoren sind integraler Bestandteil der modernen asymmetrischen Synthese.^[1] In der enantioselektiven Übergangsmetallkatalyse kommt es normalerweise auf die wohlüberlegte Kombination von Metallkationen und optisch aktiven Liganden an. Stereodefinierte, lediglich mit achiralen Liganden ausgestattete und damit ausschließlich am Metallzentrum chirale Übergangsmetallkomplexe kommen hingegen relativ selten vor,^[2] und ihr spärlicher Einsatz in der asymmetrischen Katalyse gilt noch immer als eine Kuriosität.^[3] Während jegliche Stereoinduktion, die auf einen herkömmlichen chiralen Komplex zurückgeht, intuitiv den chiralen Liganden zugeschrieben wird, wird eine latente stereochemische Information am Metallatom oftmals ignoriert – entgegen dem allgemeinen chemischen Gefühl ist diese Situation jedoch vor allem in Gegenwart nicht C_2 -symmetrischer zweizähniger Liganden gar nicht so selten. In der Tat mag dieses zusätzliche stereogene Element während eines Katalysezyklus gebildet werden oder gar durchweg vorhanden sein; die katalytisch aktive Zwischenstufe mag dann eine von mehreren Diastereomeren sein. Die wirkliche Herkunft der Stereoinduktion (genauer der Beitrag der Chiralität am Zentralatom) in diesen katalytischen Systemen ist daher vage, und diese Unklarheit könnte Forscher bislang davon abgehalten haben, sich mit diesem schwierigen Thema eingehend zu befassen. Ein genaues Verständnis des Wechselspiels der Chiralität im Ligandenrückgrat und am Metallzentrum mag allerdings den Weg für neue Strategien zum gezielten Katalysatordesign bereiten. Die andauernde Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen von Hoveyda und Schrock im Bereich der asymmetrischen Ringschlussmetathese (ARCM) liefert nunmehr ein faszinierendes Beispiel, in dem ein asymmetrisch substituiertes Molybdänatom an mehreren stereospezifischen Bindungsknüpfungen direkt beteiligt ist.^[4]

Zwar hat die enantioselektive Alkenmetathese jüngst beträchtliche Fortschritte gemacht,^[5] es bedarf aber weiterhin

gleichermaßen reaktiverer wie selektiverer Katalysatoren mit besserer Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen; sterisch überfrachtete Alkene können zumeist noch immer nicht in Metatheseprozessen umgesetzt werden. Diese Unzulänglichkeiten wurden in Einzelfällen mithilfe umfassender Katalysatorscreenings überwunden, aber bis heute fehlt ein allgemein anwendbarer Katalysator, der die ARCM einer ganzen Bandbreite von Vorstufenmolekülen mit unveränderter Wirksamkeit ermöglicht. Dieser Schwachpunkt^[6] wurde im Rahmen einer ARCM-basierten Totalsynthese des *Aspidosperma*-Alkaloids (+)-Quebrachamin offensichtlich und damit der Ausgangspunkt für die Entwicklung eines generellen Katalysators.

Zahlreiche privilegierte chirale Molybdän-Alkylen-Komplexe für die ARCM^[7,8] (**1–4**) waren unter den Katalysatoren, die für das oben genannte Synthesevorhaben getestet wurden. Alle diese Katalysatoren, die in hoher Oxidationsstufe vorliegen, werden ausgehend von Imido- und Alkoxyliganden so zusammengesetzt, dass die Liganden, einmal an das Molybdänzentrum koordiniert, während der Katalyse nicht mehr abgespalten werden. Zur Einführung der



[*] H. F. T. Klare, Prof. Dr. M. Oestreich
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
Fax: (+49) 251-83-36501
E-Mail: martin.oestreich@uni-muenster.de
Homepage: http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/research/oestreich/oe_welcome.html

[**] H.F.T.K. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (International Research Training Group Münster-Nagoya, GRK 1143, Doktorandenstipendium, 2007–2009) und M.O. der Aventis Foundation (Karl-Winnacker-Stipendium, 2006–2008).

Chiralität wurden axial-chirale Diolate verwendet, wodurch Binaphthol- (**1a–c**^[9a,b]), Octahydrobinaphthol- (**2a–c**^[9b,c]) und Biphenol-abgeleitete Komplexe (**3a–c**^[9d–f] und **4^[9g]**) erhalten wurden.

Die für notwendig erachtete Starrheit der zweizähnigen Liganden wurde jedoch als Ursache der schlechten Aktivitäten bei der ehrgeizigen ARCM auf dem Weg zu (+)-Quebrachamin ausgemacht.^[4] Unter der Annahme, dass ein flexibles Rückgrat die Anpassung des Liganden an die variierenden sterischen Anforderungen im Katalysezyklus erleichtern könnte, wechselte man zu einzähnigen Alkoxiden als Liganden. Die im Nachhinein offensichtliche Wahl fiel auf enantiomerenreine, einfach geschützte Binaphthole. Die Koordination nur eines dieser Liganden an das Molybdänzentrum wird zwangsläufig ein Gemisch diastereomerer Komplexe mit chiralem Molybdänzentrum ergeben; ihre stereoselektive Herstellung ist bemerkenswert, da die Stereokontrolle auf der Unterscheidung zweier enantiotoper Liganden in einer intermolekularen Reaktion beruht.^[10] Die Umsetzung der prochiralen Dipyrrolidvorstufe **5** mit äquimolaren Mengen eines einfach geschützten Diols (*aR*)-**6** resultierte in einem leichten Ligandenaustausch unter Bildung des diastereomerengereicherten Aryloxy-Pyrrolid-Komplexes (^{Mo}S,*aR*)-**7** (Schema 1).^[4,11]

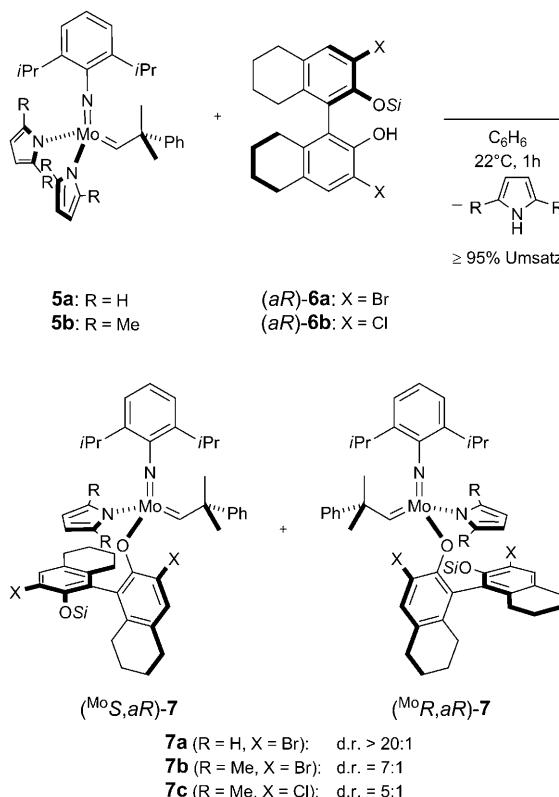
Die relative Konfiguration und die verzerrt tetraedrische Koordination des Molybdänatoms in (^{Mo}S,*aR*)-**7b** wurden röntgenographisch abgesichert. Während sich die Komplexe **7** in Lösung als konfigurationsstabil erwiesen,^[4,12] ist das Ligandenrückgrat selbstverständlich beweglich. Neben diesen

stereochemischen und konformativen Aspekten muss auch die stereoelektronische Umgebung am Molybdänzentrum bedacht werden: Ein Donorligand (Pyrrolid) und ein Akzeptorligand (Aryloxid) entscheiden über den Ort der Alkenkoordination.^[13] Diese zentralen Merkmale – die „naturgegebene Veränderlichkeit“^[14] und der stereoelektronische Charakter – der neuen Komplexe tragen gleichermaßen zu dem in Schema 2 abgebildeten, einzigartigen Katalysezyklus bei. Die stereoelektronischen Gegebenheiten in (^{Mo}S,*aR*)-**8** schaffen eine freie Koordinationsstelle in *trans*-Stellung zum Pyrrolidliganden, die in der Folge durch das Alken **9** unter Bildung des quadratisch-pyramidalen Komplexes **10** besetzt wird [^{Mo}S,*aR*]-**8** → **10**.^[12] Die trigonal-bipyramidalen Zwischenstufen **11** mit axialen Imido- und Aryloxyliganden bildet sich dann schnell (**10** → **11**). Die Cycloreversion des Metallacyclobutans **11** führt zu **12**, in dem Ethen (**13**) in *trans*-Position zum Pyrrolid koordiniert ist (**11** → **12**); **13** spaltet sich unmittelbar ab und tritt aus dem Katalysezyklus aus (**12** → **14**). Dieser erste Metatheseschritt verläuft unter Inversion der Konfiguration am Molybdänatom. Um jedoch den Kreis schließen zu können, muss der sich daraus ergebende tetraedrische Komplex (^{Mo}R,*aR*)-**14** an einer zweiten (intramolekularen) Metathese teilnehmen [^{Mo}R,*aR*]-**14** → (^{Mo}S,*aR*)-**8**; anders als bei der einleitenden Metathesesequenz [^{Mo}S,*aR*]-**8** → (^{Mo}R,*aR*)-**14**] müssen aber die nachfolgenden Schritte mit (^{Mo}R,*aR*)-**14**, einem Pseudodiastereomer von (^{Mo}S,*aR*)-**8**, ablaufen. Diese vierstufige Reaktionsabfolge [^{Mo}R,*aR*]-**14** → **15** → **16** → **17** → (^{Mo}S,*aR*)-**8**] verläuft wieder unter Inversion am Molybdänatom. So erfährt katalytisch aktives (^{Mo}S,*aR*)-**8** eine doppelte Inversion – also insgesamt eine Retention der Konfiguration – innerhalb eines Durchlaufs!

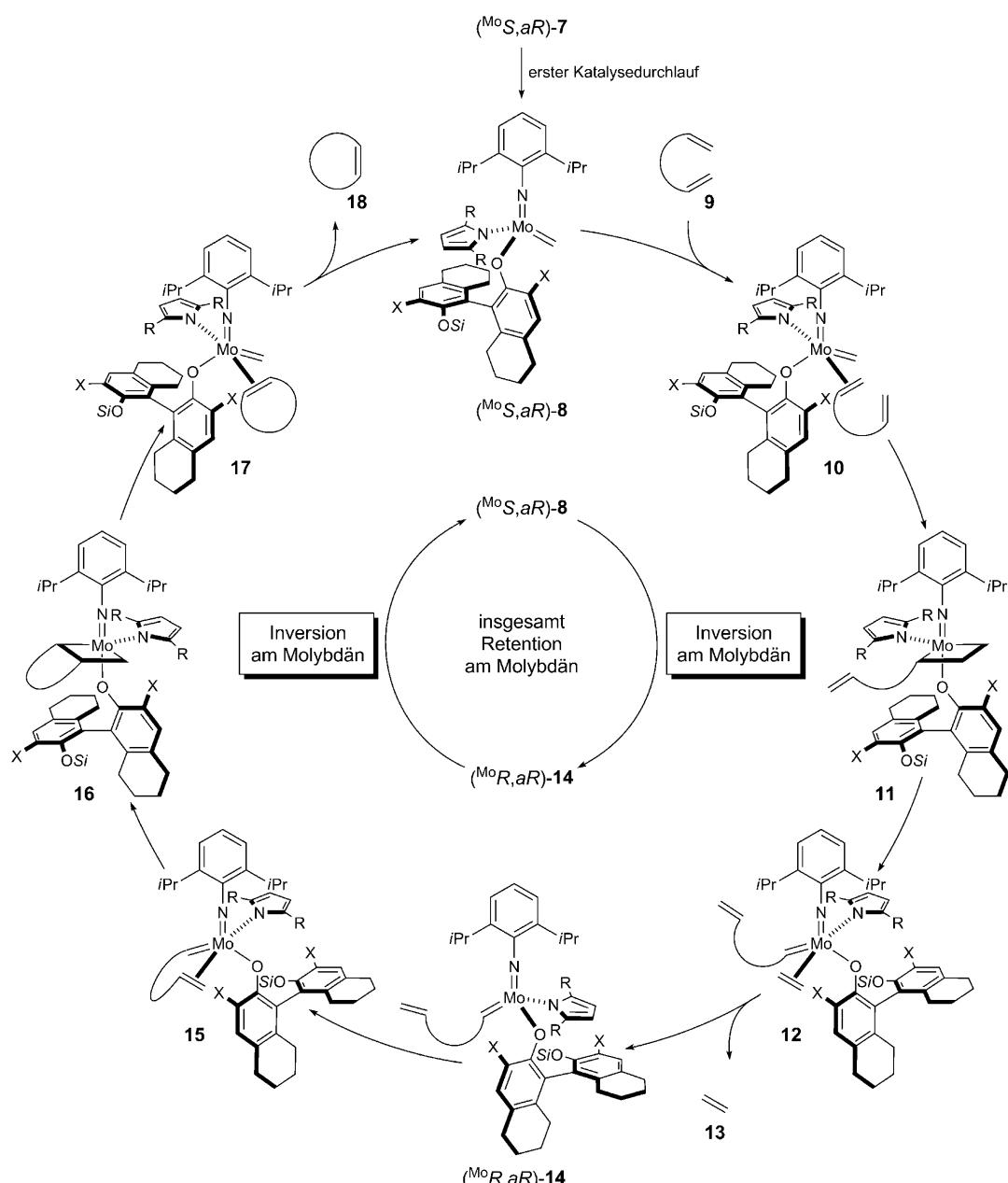
Die Synthese einiger Stickstoff enthaltender Heterocyclen veranschaulicht die noch nie da gewesene Reaktivität und Vielseitigkeit der neuen Katalysatoren. Die Triene **19–21** wurden stellvertretend für die von den chiralen Molybdänkomplexen (^{Mo}S,*aR*)-**7b** und (^{Mo}S,*aR*)-**7c** akzeptierten Struktur motive ausgewählt (Schema 3). Drei verschiedene Diolat-abgeleitete Katalysatoren waren vormals für den enantioselektiven Ringschluss zum monocyclischen Amin (*S*)-**22** (mit **3a**),^[14a] bicyclischen Amid (*R*)-**23** (mit **1a**)^[14b] und bicyclischen Amin (*R*)-**24** (mit **3b**)^[14b] notwendig. (^{Mo}S,*aR*)-**7** ist jetzt in der Lage, alle drei mit deutlich erhöhter Reaktionsgeschwindigkeit (86–99 % chemische Ausbeute in 1 h bei 22 °C) und hohen Enantioselektivitäten (91–93 % ee) umzusetzen. Darüber hinaus katalysiert (^{Mo}S,*aR*)-**7c** die heikle Desymmetrisierung hin zu (+)-Quebrachamin (**25** → (*S*)-**26**; Schema 4), an der alle bekannten chiralen Katalysatoren zuvor scheiterten.^[4] Eine platinkatalysierte Hydrierung des Zwischenprodukts (*S*)-**26** ergibt dann die Zielverbindung.

Die rationale und elegante Entwicklung dieser bemedienswert effektiven Katalysatorklasse lädt zu einigen Gedankenspielen ein:

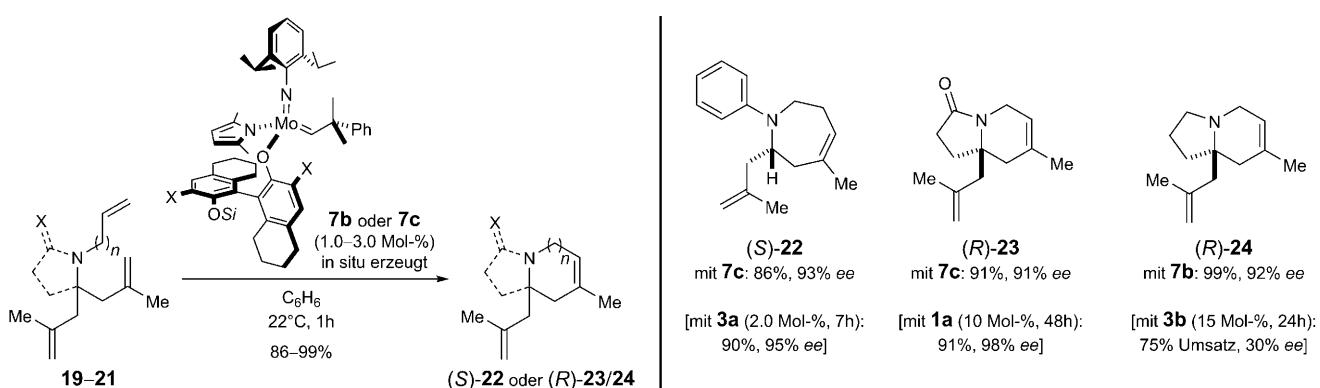
- Die Katalysen wurden mit den Diastereomeren (^{Mo}S,*aR*)-**7** (erheblich reaktivere Hauptmenge) und (^{Mo}R,*aR*)-**7** (weniger reaktive Mindermenge) durchgeführt,^[4] aber der Katalysezyklus durchläuft wiederum einen Molybdänkomplex [siehe (^{Mo}R,*aR*)-**14**; Schema 2] mit genau der unerwünschten relativen Konfiguration. Ist es lediglich ein Reaktivitätsunterschied, der bestimmt, welcher Katalysa-



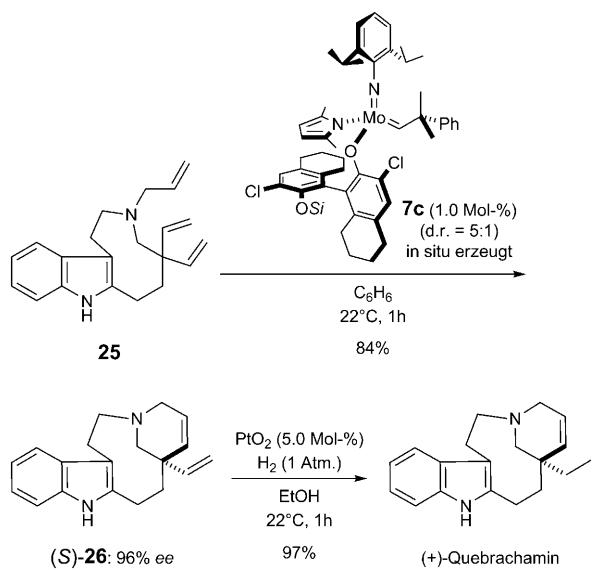
Schema 1. Differenzierung enantiotoper Liganden bei der stereokontrollierten Herstellung der Komplexe **7** (*Si* = Si*t*BuMe₂).



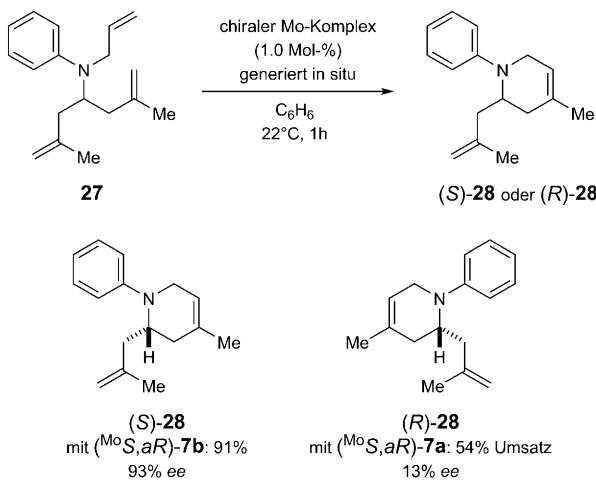
Schema 2. Katalysezyklus der Ringschlussmetathese mit den Komplexen **7** ($R=H$ oder Me , $Si=SiBu_2Me_2$, $X=Cl$ oder Br). Auch wenn nicht explizit gezeigt, können die einzelnen Teilschritte grundsätzlich reversibel sein; die Mo-O-C(sp^2)-Bindungen können ungehindert rotieren.



Schema 3. Vergleich neuer und bekannter Katalysatoren in der Synthese cyclischer Amide und Amine durch ARCM.



Schema 4. Letzte Stufen der enantioselektiven Synthese von (+)-Quebrachamin.



Schema 5. Einfluss der „unschuldigen“ Pyrrolidiliganden auf Leistung und Drehsinn der Stereoinduktion.

- tor in die Metathese eintritt, also entweder ein *syn*-Alkyldienkomplex im *intermolekularen* Szenario oder ein destabilisierter und stärker Lewis-saurer *anti*-Alkyldienkomplex im *intramolekularen* Szenario?
- Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass die Substituenten am Pyrrolidiliganden die Leistungsfähigkeit der Katalysatoren maßgeblich beeinflussen (Schema 5):^[4] Das Pyrrolstickstoffatom in (^{Mo}S,*aR*)-7b muss von Methylgruppen flankiert sein, denn Umsatz und Enantioselektivität sind bei deren Fehlen schlecht [vgl. (^{Mo}S,*aR*)-7a] – aber warum ist der Drehsinn der Stereoinduktion invertiert? Bestimmt der Pyrrolidiligand in gewissem Maße die Konformation um die Chiralitätsachse des einzähnigen chiralen Liganden?
 - Der vorangehende Befund wirft die Frage nach dem Beitrag der zentralen Chiralität am Molybdänzentrum zur gesamten Stereoinduktion auf. Puristen mögen die Frage

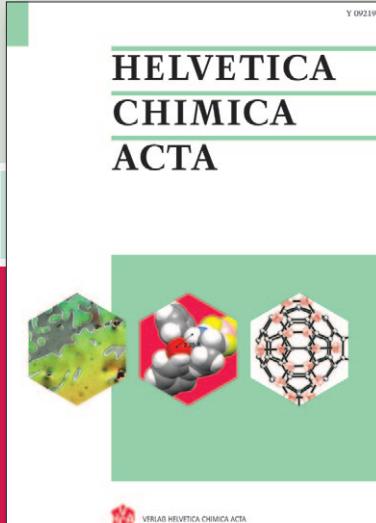
nach einem enantiomerreinen, nur am Molybdän asymmetrisch substituierten Alkyldienkomplex stellen. Mit was für einer Stereoinduktion wäre dann zu rechnen? Die vorgestellte Untersuchung demonstriert, wie sich der stereochemische Verlauf einer Metathesesequenz am Molybdänzentrum kontrollieren lässt. Die nächste große Aufgabe wird darin bestehen, die Puristen zufrieden zu stellen!

Der Beitrag von Hoveyda, Schrock et al. bringt die ARCM einen großen Schritt weiter und ist zugleich ein schönes Beispiel für ein vorteilhaftes Wechselspiel zwischen Totalsynthese und Methodenentwicklung. Die ARCM rückt nun auf unbekannte „stereochemische Territorien“ vor, was zurecht hohe Erwartungen weckt.

Online veröffentlicht am 6. Februar 2009

- [1] a) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [2] a) C. Ganter, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 130–138; b) H. Brunner, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1248–1263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1194–1208; c) H. Brunner, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 274–285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 249–260.
- [3] a) H. Amouri, M. Gruselle, *Chirality in Transition Metal Chemistry*, Wiley, Chichester, **2008**; b) M. Fontecave, O. Hamelin, S. Ménage, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *15*, 271–288, zit. Lit.
- [4] a) S. J. Malcolmson, S. J. Meek, E. S. Sattely, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2008**, *456*, 933–937; b) E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 943–953.
- [5] Ausgewählte Zusammenfassungen zur katalytischen Alkenmetathese: a) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251; b) *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; c) A. Fürstner, *Angew. Chem. 2000*, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.
- [6] Diskussion der Frage nach einem allgemein anwendbaren Katalysator: A. H. Hoveyda in *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 991–1016.
- [7] Kurzer Überblick zu molybdänkatalysierten asymmetrischen Alkenmetathesen: A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945–950.
- [8] Detaillierte Zusammenfassungen molybdänkatalysierter Alkenmetathesen: a) R. R. Schrock, C. Czekelius, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 55–77; b) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740–4782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592–4633.
- [9] a) **1a** und **1b**: S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251–8259; b) **1c**, **2b** und **2c**: R. R. Schrock, J. Y. Jamieson, S. J. Dolman, S. A. Miller, P. J. Bonitatebus, Jr., A. H. Hoveyda, *Organometallics* **2002**, *21*, 409–417; c) **2a**: S. L. Aeilts, D. R. Cefalo, P. J. Bonitatebus, Jr., J. H. Houser, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1500–1504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1452–1456; d) **3a**: J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041–4042; e) **3b**: J. B. Alexander, R. R. Schrock, W. M. Davis, K. C. Hultsch, A. H. Hoveyda, J. H. Houser, *Organometallics* **2000**, *19*, 3700–3715; f) **3c**: G. S. Weatherhead, J. H. Houser, J. G. Ford, J. Y. Jamieson, R. R.

- Schrock, A. H. Hoveyda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9553–9559; g) 4: W. C. P. Tsang, J. A. Jernelius, G. A. Cortez, G. S. Weatherhead, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2591–2596.
- [10] a) A. S. Hock, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16373–16375; b) R. Singh, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12654–12655.
- [11] Da freigesetztes Pyrrol der Katalysatoraktivität nicht abträglich ist, lassen sich diese feuchtigkeits- und luftempfindlichen Katalysatoren *in situ* herstellen, wodurch zugleich deren schwierige Handhabung vermieden wird.
- [12] Eine soeben erschienene mechanistische Arbeit geht den einzelnen Komplexgeometrien und der Inversion während der PMe₃-katalysierten, wechselseitigen Überführung von (^{Mo}S_aR)-**7b** und (^{Mo}R_aR)-**7b** auf den Grund: S. C. Marinescu, R. R. Schrock, B. Li, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 58–59.
- [13] Quantenchemische Abhandlung: a) X. Solans-Monfort, E. Clot, C. Copret, O. Eisenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14015–14025; b) A. Poater, X. Solans-Monfort, E. Clot, C. Copret, O. Eisenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8207–8216.
- [14] a) Cyclische Amine durch ARCM: S. J. Dolman, E. S. Sattely, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6991–6997; b) cyclische Amide und Amine durch ARCM: E. S. Sattely, G. A. Cortez, D. C. Moebius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526–8533.



Print ISSN: 0018-019X
Electronic ISSN: 1522-2675
Volume 92, 2009, 12 issues

Access Helvetica Chimica Acta from your desktop.
The journal is available at:

www.interscience.wiley.com/journal/hca

Advancing Chemistry

HELVETICA CHIMICA ACTA
is renowned for its:

- ▶ high-class, international contributors
- ▶ timely publication of original full-papers and selected reviews
- ▶ contributions from all over the world
- ▶ multidisciplinary nature; contributions from sub-disciplines including, but not limited to, organic, inorganic, and physical chemistry
- ▶ up-to-date, peer-reviewed articles
- ▶ ca. 250 papers per year, and each monthly issue contains an average of approx. 250 pages
- ▶ extremely careful scientific editing (including nomenclature)
- ▶ fast publication rates (only 2 – 3 months)
- ▶ high-quality layout, graphics, and printing
- ▶ commemorative issues that include contributions from highly renowned chemists
- ▶ publication of full experimental details (including spectroscopic data)

To subscribe or to order a free sample copy please email to:

cs-journals@wiley.com
(North and South America)
service@wiley-vch.de
(Germany/Austria/Switzerland)
cs-journals@wiley.co.uk
(All other areas)

 VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA

