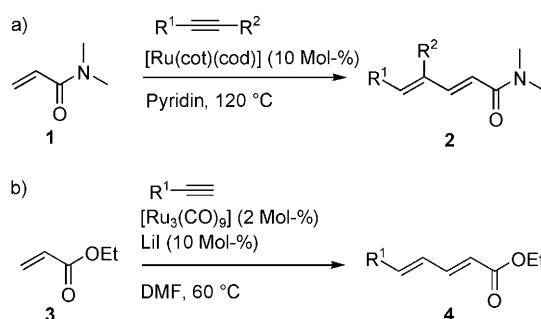


Die Ruthenium-katalysierte Hydrovinylierung interner Alkine mit Acrylsäurederivaten – ein atomökonomischer Zugang zu hochsubstituierten 1,3-Dienen**

N. Matthias Neisius und Bernd Plietker*

Mithilfe übergangsmetallkatalysierter Reaktionen lassen sich häufig komplexe substituierte Synthesebausteine in effizienter Weise aufbauen. Geschieht dies ohne die Bildung unnötiger Abfälle durch den vollständigen Transfer aller Atome der Reaktanten in das Produkt, so werden die Reaktionen als „atomökonomisch“ bezeichnet^[1] und erfüllen die Kriterien der Nachhaltigkeit, wie sie im Brundtland-Bericht^[2] von der chemischen Forschung gefordert werden. Unsere Arbeitsgruppe hat in der Vergangenheit versucht, Methodenentwicklung und Syntheseanwendungen vor diesem Hintergrund zu kombinieren.^[3,4] Im Zuge einer Wirkstoffsynthese benötigten wir nun eine Methode, die einen schnellen Zugang zu hochsubstituierten Sorbinsäurederivaten ermöglicht. Um die gewünschte Totalsynthese möglichst modular zu gestalten und eine Implementierung in eine Ru-basierte Katalysesequenz zu gewährleisten, erschien uns eine ursprünglich von Watanabe^[5] und später von Uemura^[6] beschriebene Ru-katalysierte Hydrovinylierung von Alkinen als besonders interessant (Schema 1).

Erstaunlicherweise ist diese Art der Codimerisierung zwischen Alkin und elektronenarmen Olefin deutlich weniger entwickelt als die vergleichbaren Reaktionen unter Einsatz



Schema 1. Die Ru-katalysierte Hydrovinylierung von Alkinen nach a) Watanabe et al.^[5] und b) Uemura et al.^[6]

von Carbonyl-aktivierten Aromaten.^[7] In den vergangenen Jahren wurden zwar erste Reaktionen unter Verwendung von Ru-^[5,6,8] Pd-^[9] und kürzlich auch von Rh-Komplexen^[7i,10] beschrieben, mit Blick auf die geplanten Anwendungen konzentrierten wir uns jedoch auf Ru-Katalysatoren. Zu Beginn unserer Arbeiten versuchten wir, die bereits existierenden Katalysesysteme durch ein gezieltes Additiv- und Lösungsmittelscreening zu optimieren. Leider zeigte sich, dass das von Watanabe^[5] beschriebene System nahezu ausschließlich auf *N,N*-Dialkylacrylamide anwendbar war. Ester, wie sie in unserer Synthese verwendet werden sollten, erwiesen sich als nur begrenzt geeignet. Dieses Problem wird zwar durch Verwendung des dreikernigen Ru-Carbonyl-Komplexes unter Uemura-Bedingungen^[6] gelöst, jedoch reagieren hierbei vor allem terminale Alkine. Hier berichten wir nun über die Entwicklung einer breit anwendbaren, effizienten Hydrovinylierung interner und terminaler Alkine durch hochsubstituierte Acrylsäurederivate.

Der von uns verwendete Katalysator, $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}]$, wird in einem Schritt aus RuCl_3 hergestellt, ist luft- und feuchtigkeitsstabil und wurde von Murai et al.^[7a-c,8a] in der Carbonyl-dirigierten direkten Vinylierung von Arylketonen verwendet. Mit Blick auf die anvisierte Reaktion erschien uns die Verwendung des Murai-Katalysators vielversprechend, da durch die Ru-H-Spezies die Hydrometallierung des Alkins bevorzugt werden sollte (Tabelle 1).

In der Tat zeigte sich, dass $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}]$ die Hydrovinylierung von 1,2-Diphenylacetylen mit Acrylsäuremethylester effizient katalysiert. Dabei erwies sich Dimethylformamid als Lösungsmittel der Wahl. Eine Änderung der Temperatur sowie der Zusatz weiterer Liganden hatten keinen günstigen Einfluss auf den Reaktionsumsatz. Zwar kann die Katalysatormenge für die Reaktion von **5** mit **6** auf bis zu 2.5 Mol-% gesenkt werden, das gewünschte Produkt **7** wurde dann aber nach längerer Reaktionszeit mit geringerer Ausbeute isoliert.

Erfreulicherweise konnten in Gegenwart von 5 Mol-% des Ru-Katalysators sowohl 1-Heptin (**8**) als auch 4-Octin (**10**) mit Acrylsäuremethylester (**6**) in guten Ausbeuten zu den gewünschten 1,3-Dienen **9** bzw. **11** umgesetzt werden (Schema 2).

Bei anschließenden Untersuchungen zur Anwendungsbreite zeigte sich aber, dass die Reaktion vor allem mit Blick auf die verwendeten Acrylsäurederivate sehr limitiert war. Höher substituierte Derivate wie Zimtsäuremethylester, Crotonsäuremethylester oder Methacrylsäuremethylester konnten nicht oder nur sehr unselektiv mit sowohl terminalen

[*] Dipl.-Chem. N. M. Neisius, Prof. Dr. B. Plietker
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
Fax: (+49) 711-6856-4289
E-Mail: bernd.plietker@oc.uni-stuttgart.de

[**] Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 706), dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Krebshilfe und der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten.

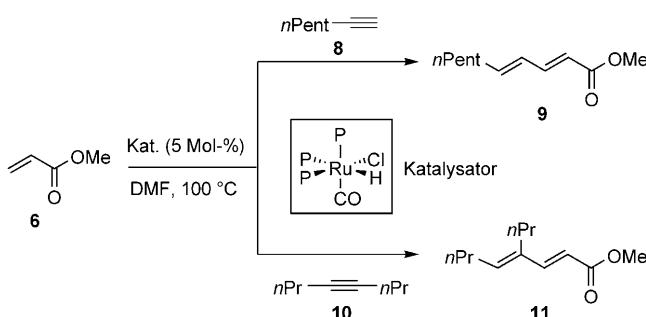
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200901928> zu finden.

Tabelle 1: Lösungsmittel- und Ligandeneinfluss.

Nr.	Solvans	Ligand	T [°C]	Ausb. [%] ^[b,c]		
					γ,δ -E/Z-Selektivitäten in Klammern	
1	Toluol	–	100	28 (> 95:5)		
2	Heptan	–	100	–		
3	Dichlorethan	–	100	33 (> 95:5)		
4	Ethylacetat	–	100	–		
5	Aceton	–	100	–		
6	Acetonitril	–	100	21 (n.d.)		
7	Dimethylsulfoxid	–	100	75 (> 95:5)		
8	Dimethylformamid	–	100	96 (> 95:5)		
9	Dimethylformamid	DavePhos	100	72 (86:14) ^[d]		
10	Dimethylformamid	JohnPhos	100	64 (81:19) ^[d]		
11	Dimethylformamid	SPhos	100	73 (85:15) ^[d]		
12	Dimethylformamid	XPhos	100	62 (87:13) ^[d]		
13	Dimethylformamid	binap	100	59 (> 95:5)		
14	Dimethylformamid	dppf	100	33 (80:20) ^[e]		
15	Dimethylformamid	dppe	100	6 (n.d.) ^[e]		
16	Dimethylformamid	–	80	92 (> 95:5)		

[a] 2 Äquiv. Ester, 5 Mol-% $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}]$, Solvens (1.5 mL), 24 h.

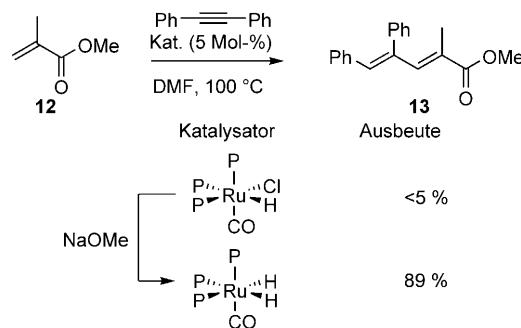
[b] Bestimmt durch GC-Integration des Rohprodukts relativ zu Undecan als internem Standard. [c] γ,δ -E/Z-Selektivitäten in Klammern. [d] 10 Mol-% Ligand. [e] 5 Mol-% Ligand.



Schema 2: Die Ru-katalysierte Hydrovinylierung von Alkinen ($\text{P} = \text{PPh}_3$).

als auch internen Alkinen umgesetzt werden. Aufbauend auf Arbeiten von Murai wurde der verwendete Katalysator durch Zusatz katalytischer Mengen an NaOMe in die entsprechende Dihydridospezies überführt.^[7a] Unter den Standardreaktionsbedingungen erwies sich diese Derivatisierung als zielführend. So konnte Methacrylsäuremethylester **12** mit 1,2-Diphenylacetylen selektiv zum 1,3-Dien **13** in guter Ausbeute und Stereoselektivität umgesetzt werden (Schema 3).

Mit diesem optimierten Verfahren gelingt die Umsetzung einer Vielzahl unterschiedlicher Alkine (Tabelle 2). In allen Fällen wurden die gewünschten Sorbinsäurederivate in moderaten bis sehr guten Regioselektivitäten und ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. Dabei wird der Regioselektivitätsverlauf sowohl durch sterische als auch elektronische Einflüsse gelenkt. Im Allgemeinen ist dasjenige Isomer bevorzugt, bei dem die sterisch anspruchsvollere Gruppe am δ -Kohlenstoff gebunden ist. Die Vinylierung terminaler Alkine erfolgt mit nahezu vollständiger Regioselektivität zugunsten der linearen Produkte. Des Weiteren werden koordinierende

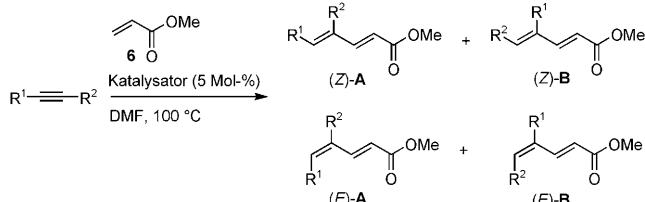


Schema 3: Ru-katalysierte Hydrovinylierung α -verzweigter Alkene ($\text{P} = \text{PPh}_3$).

funktionelle Gruppen toleriert. Ein deutlicher Einfluss des Substituenten wird allerdings in Gegenwart einer koordinierenden funktionellen Gruppe in propargyler Position beobachtet. So bewirkt eine Benzyloxygruppe eine verstärkte Bildung des *E*-konfigurierten γ,δ -Olefins (Tabelle 2, Nr. 6, 9 und 10). Wichtig mit Blick auf die bislang in der Literatur beschriebenen Alkine ist die Aufweitung des Substratspektrums auf Alkine mit isomerisierungslabilen Wasserstoffatomen in propargyler Position. Eine Isomerisierung der Dreifachbindung in ein 1,3-Dien wurde unter den von uns genutzten Bedingungen nicht beobachtet.^[11]

Neben den Alkinen wurden auch die Acrylsäurederivate variiert und unter den optimierten Bedingungen mit 1,2-Diphenylacetylen gekuppelt (Tabelle 3). Erfreulicherweise erwies sich die Reaktion als ebenso breit anwendbar. Unterschiedliche Acrylsäurederivate konnten in guten bis sehr

Tabelle 2: Hydrovinylierung interner und terminaler Alkine.



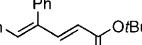
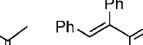
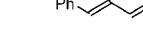
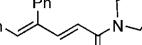
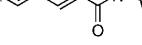
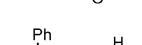
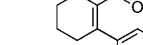
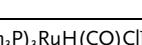
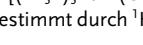
Nr.	R ¹	R ²	Prod. ^[a]	A/B ^[b]	Z/E ^[b]	Ausb. [%] ^[c]
1	C ₅ H ₁₁	H	9 (A)	> 99:1	95:5	69
2	Ph	H	14 (B)	> 99:1	98:2	57
3	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	11 (A)	–	91:9	76
4	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	15 (A)	–	91:9	73
5	Ph	Ph	7 (A)	–	98:2	96
6	CH ₂ OBn	CH ₂ OBn	16 (B)	–	66:34	52
7	CH ₂ OBz	CH ₂ OBz	17 (B)	–	–	–
8 ^[d]	Ph	CO ₂ Et	18 (B)	84:16	32:68	43
9	Ph	CH ₂ OBn	19 (B)	> 99:1	66:34	71
10	C ₃ H ₇	CH ₂ OBn	20 (B)	33:67	95:5	53
11	ClC ₄ H ₈	H	21 (A)	> 99:1	98:2	71
12	NCC ₄ H ₈	H	22 (A)	> 99:1	98:2	73
13	C ₅ H ₁₁	CH ₃	23 (A)	50:50	91:9	65
14	Ph	C ₃ H ₇	24 (A)	11:89	98:2	83

[a] Variante A: 2 Äquiv. Acrylsäureester, 5 Mol-% $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}]$, DMF (1.5 mL), 100 °C, 24 h. Variante B: 2 Äquiv. Acrylsäureester, 5 Mol-% $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}]$, 10 Mol-% NaOMe, DMF (1.5 mL), 100 °C, 24 h.

[b] Bestimmt durch ¹H-NMR- und GC-Integration des Rohprodukts.

[c] Ausbeute des isolierten Produkts. [d] Wie Variante B, aber 120 °C, 48 h.

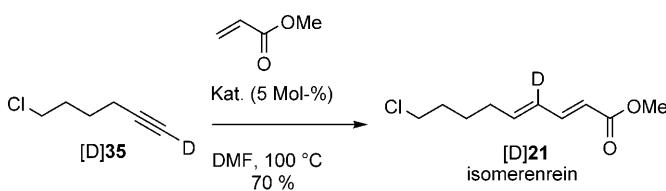
Tabelle 3: Hydrovinylierung von Alkenen.

R ¹  + Ph-C≡C-Ph		Katalysator (5 Mol-%) NaOMe (10 Mol-%) DMF, 100 °C	Ph-  + Ph-  + Ph-  + Ph- 				
Nr.	Alken	Produkt	Ausb. [%] ^[d,e]	Nr.	Alken	Produkt	Ausb. [%] ^[d,e]
1 ^[a]			25 84 (98:2:0:0)	7 ^[b]			31 42 (82:0:18:0)
2 ^[a]			26 81 (98:2:0:0)	8 ^[b]			13 89 (98:2:0:0)
3 ^[b]			27 83 (71:2:25:2)	9 ^[b]			32 41 (32:2:64:2)
4 ^[b]			28 73 (63:2:33:2)	10 ^[b]			76 (47:2:47:2)
5 ^[b]			29 53 (94:2:2:2)	11 ^[b]			33 39 (81:1:16:2)
6 ^[b]			30 88 (69:2:27:2)	12 ^[c]			34 56 (0:0:98:2)

[a] Variante A: 5 Mol-% $[(Ph_3P)_3RuH(CO)Cl]$, DMF (1.5 mL), 100°C, 24 h. [b] Variante B: 5 Mol-% $[(Ph_3P)_3RuH(CO)Cl]$, 10 Mol-% NaOMe, DMF (1.5 mL), 100°C, 24 h. [c] Wie Variante B, aber 120°C, 48 h. [d] Ausbeute des isolierten Produkts. [e] Bestimmt durch 1H -NMR- und GC-Integration des Rohprodukts. Verhältnis (Z/E)-A/(E/E)-A/(Z/Z)-B/(E/Z)-B in Klammern.

guten Ausbeuten und hohen *E/Z*-Selektivitäten isoliert werden. So werden Substituenten in α - oder β -Position ebenso toleriert wie Ester, Amide, Ketone oder Aldehyde. Auch die Verwendung von Heterocyclen erwies sich als unproblematisch. Thioester sind mit den hier vorgestellten Bedingungen momentan nicht vereinbar. Des Weiteren wird die Reaktivität der α,β -Doppelbindung durch elektronenschiebende β -Substituenten herabgesetzt (Tabelle 3, Nr. 7–12). Interessanterweise stoppt die Reaktion auf der Stufe der Sorbinsäureester. Die gezielte Umsetzung von Sorbinsäuremethylester in Gegenwart eines Überschusses an Alkin gelang unter den von uns genutzten Reaktionsbedingungen nicht.^[12]

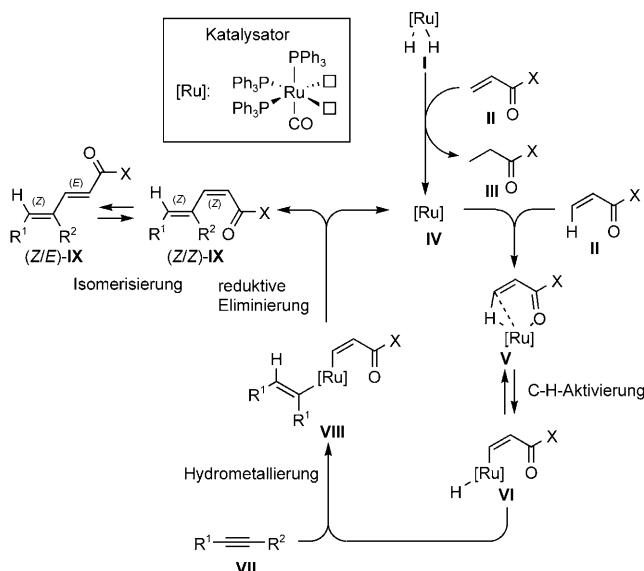
Unterschiedliche mechanistische Szenarien sind für die Hydrovinylierung denkbar. Um erste Einblicke in den möglichen Mechanismus der Addition an das Alkin zu erhalten, wurde das terminal deuterierte Alkin [D]35 in der Hydrovinylierung umgesetzt (Schema 4). Der γ -deuterierte $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Carbonsäureester wurde isomerenrein in 70% Ausbeute isoliert. Damit kann ein alternativer Mechanismus über eine intermediär gebildete Allenyliden-Ru-Spezies ausgeschlossen werden.^[6]



Schema 4.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis ist die vergleichende Umsetzung von *E*- und *Z*-Zimtsäuremethylester (Tabelle 3, Nr. 10 und 11). Unter den gegebenen Bedingungen reagiert das *E*-konfigurierte Alken deutlich schneller und mit besserer Selektivität zum gewünschten Produkt. Im *Z*-konfigurierten Substrat hingegen, in dem Carbonyl- und Phenylsubstituent *cis*-ständig zueinander sind, erfolgt zunächst eine langsame Isomerisierung der C=C-Bindung, an die sich die Hydrovinylierung anschließt. Die experimentell gestützten Annahmen, dass eine Hydrometallierung durch eine Ru-H-Spezies zur Alkinaktivierung und ein zur Carbonylgruppe *cis*-ständiges H-Atom zur Alkenaktivierung über C-H-Aktivierung notwendig sind, sind in dem in Schema 5 gezeigten Mechanismus zusammengefasst.^[7a–f] Die Isomerisierung der α,β -Doppelbindung im Primärprodukt (*Z,Z*)-IX erfolgt wahrscheinlich nicht Ru-katalysiert, sondern thermisch. Testexperimente zeigten hier keine beschleunigte Isomerisierung in Gegenwart des Ru-Katalysators.

Wir berichten hier über eine breit anwendbare Hydrovinylierung interner Alkine mit elektronenarmen Olefinen. Die Reaktionen werden durch einen aus $RuCl_3$ in nur einem Schritt leicht herstellbaren, luft- und feuchtigkeitsunempfindlichen Ru-Hydrid-Komplex katalysiert, der durch Zugabe von NaOMe *in situ* in die hochaktive Dihydrido-Ru-Spezies überführt wird. Hochsubstituierte 1,3-Diene sind auf diese Weise leicht in guten bis sehr guten Ausbeuten zugänglich. Die vorgestellte Untersuchung bildet die Grundlage für Anwendungen in der sequenziellen Katalyse und der Naturstoffsynthese.



Schema 5. Mechanistisches Modell der Hydrovinylierung.

Experimentelles

Allgemeine Arbeitsvorschrift (Variante B) zur Hydrovinylierung von Alkinen: In einem durch ein Mininert-Ventil verschlossenen Wheaton-Glas (2 mL) wird unter Stickstoff eine Lösung von $[(\text{PPh}_3)_3\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}]$ (23.8 mg, 0.025 mmol) und NaOMe (2.7 mg, 0.05 mmol) in 1 mL DMF 15 min auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung des Alkins (0.5 mmol) und des Acrylderivats (1 mmol) in 0.5 mL DMF mit einer Spritze durch das Septum zugegeben. Das geschlossene System wird anschließend für 24 h auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen erfolgt die Reinigung mittels direkter Säulenchromatographie (Petrolether/Ethylacetat). Die 1,3-Diene werden als farblose oder gelbliche Öle erhalten. Alternativ lassen sich die Reaktionen auch durch Zugabe von Wasser und anschließende Extraktion mit Ethylacetat aufarbeiten. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit 0.1N wässr. Zitronensäurelösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 erfolgt die Einengung am Rotationsverdampfer.

Eingegangen am 9. April 2009

Online veröffentlicht am 29. Juni 2009

Stichwörter: Atomökonomie · C-H-Aktivierung · 1,3-Diene · Homogene Katalyse · Ruthenium

- [1] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [2] Brundtland-Report, **1987**, WCED.
- [3] Fe-Katalyse: a) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1497; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469; b) B. Plietker, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053; c) B. Plietker, A. Dieskau, K. Möws, A. Jatsch, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 198; d) S. Magens, M. Ertelt, A. Jatsch, B. Plietker, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 53.
- [4] Sequenzielle Katalyse: a) M. Neisius, B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3218; b) M. Niggemann, A. Jelonek, N. Biber, M. Wuchrer, B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7028.
- [5] T. Mitsudo, S.-W. Zhang, M. Nagao, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 598.
- [6] T. Nishimura, Y. Washitake, S. Uemura, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2563.
- [7] Ru-katalysiert: a) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatami, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529; b) F. Kakiuchi, Y. Yamamoto, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1995**, *681*; c) F. Kakiuchi, T. Sato, T. Tsujimoto, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1998**, *1053*; d) T. M. Londergan, Y. You, M. E. Thompson, W. P. Weber, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2784; e) P. W. R. Harris, C. E. F. Rickard, P. D. Woodgate, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *589*, 168; f) K. Cheng, B. Yao, J. Zhao, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5309; Rh-katalysiert: g) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407; h) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362; i) Y. Shibata, Y. Otake, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 689; Re-katalysiert: j) Y. Kuninobu, Y. Tokunaga, A. Kawata, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202.
- [8] a) F. Kakiuchi, T. Uetsuhara, Y. Tanaka, N. Chatani, S. Murai, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *182–183*, 511; b) C. S. Yi, D. W. Lee, Y. Chen, *Organometallics* **1999**, *18*, 2043.
- [9] A. T. Lindhardt (neé Hansen), M. L. H. Mantel, T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2668.
- [10] a) S. Yotphan, R. G. Bergman, J. E. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2452; b) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3645.
- [11] a) O. Ma, X. Lu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3189; b) K. Hirai, H. Suzuki, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3413.
- [12] Zu einem sehr geringen Anteil wurde die Reduktion des Alkins zum Alken oder Alkan beobachtet. Diese Nebenreaktionen sind Gegenstand laufender Untersuchungen.