

Hoch Z- und enantioselektive Ringöffnungs/ Kreuzmetathesereaktionen und Z-selektive Ringöffnungsmetathesepolymerisationen**

Armando Córdova* und Ramon Rios*

Alkene · Asymmetrische Katalyse ·
Enantioselektivität · Metathese · Molybdän

Die Entwicklung von Reaktionen und Katalysatoren zum gezielten und selektiven Aufbau kleiner Moleküle ist für die Syntheseschemie von größter Bedeutung.^[1] Die metallkatalysierte Olefinmetathese hat in diesem Bereich die Leistungsfähigkeit der chemischen Synthese enorm verbessert.^[2] Die Entwicklungen in den letzten beiden Jahrzehnten machen diese bemerkenswerte Umsetzung zu einer grundlegenden Reaktion sowohl in wissenschaftlichen Laboratorien als auch für industrielle Anwendungen. Einige Herausforderungen liegen jedoch noch vor uns. Eine große Herausforderung ist seit langem die Steuerung der Olefingeometrie (*E/Z*-Selektivität). Die Entwicklung eines Katalysators für eine hoch *E*/Z-diastereoselektive Olefinmetathese würde die effiziente Synthese von entweder *E*- oder *Z*-Olefinen ermöglichen, was eine wichtige Aufgabe der organischen Syntheseschemie ist. Tatsächlich liefert die Olefinmetathese oft Produktgemische. Im Fall der Ringschlussmetathese (RCM) kleiner oder mittelgroßer Ringe werden im Allgemeinen bevorzugt die *Z*-Isomere gebildet, da deren Ringspannung geringer ist. Bei der Synthese von Makrocyclen durch RCM und bei der Kreuzmetathese fehlt jedoch dieses hohe Maß an Selektivität, und Methoden zur gezielten Synthese von *Z*-Olefinen sind bislang unbekannt.^[2] In nahezu allen Fällen katalysieren die Ru- oder Mo-Komplexe die Ringöffnungs/Kreuzmetathese-(ROCM)-Reaktionen mit *E*-Selektivität.^[3–5] Lediglich in seltenen nichtenantioselektiven Reaktionen, wenn eines der

Olefinsubstrate einen sp-hybridisierten Substituenten trägt (Enine oder Acrylnitril), kann *Z*-Selektivität auftreten.^[6] So katalysieren Ru- oder Mo-Komplexe die Kreuzmetathese zwischen Olefinen und Acrylnitril mit einem *Z/E*-Verhältnis zwischen 3:1 und 9:1.^[6a,b] Darüber hinaus kann die RCM in einigen Fällen mit hoher Selektivität makrocyclische Alkene entweder als *E*- oder als *Z*-Isomere liefern, wenn die Reaktion unter kinetischer bzw. thermodynamischer Kontrolle durchgeführt wird.^[3b,c] Die Ringschlussalkinmetathese gefolgt von der stereoselektiven Reduktion des gebildeten Cycloalkins bietet einen zweistufigen Zugang zu *Z*-Alkenen.^[3c,d] Um das Problem der *Z*-Selektivität zu lösen, müssen neue Katalysatoren entwickelt werden.

Der Entwurf und die Synthese von chiralen, metallbasierten Katalysatoren mit dem Metall als stereogenem Zentrum sind selten, und es ist besonders schwierig, enantiomerreine Katalysatoren mit stereogenen Metallzentren zu konzipieren und zu synthetisieren, die keine mehrzähligen Liganden enthalten, nicht leicht isomerisieren und daher als effektive chirale Katalysatoren dienen können. Die durch zwei- oder mehrzählige Liganden verursachte Rigidität könnte in den Fällen unvorteilhaft sein, in denen ein flexibler Katalysator eine höhere Aktivität und/oder Enantioselektivität zur Folge hat; deshalb wäre ein Katalysator mit stereogenem Metallzentrum und einzähnigem Liganden wünschenswert. Daher könnte ein genaues Verständnis der Wechselwirkung zwischen der Chiralität des Ligandengerüsts und der des Metallzentrums neuartige Strategien beim Katalysatordesign zur Folge haben. Die erfolgreiche Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen von Hoveyda und Schrock führte kürzlich zur Entwicklung neuartiger Katalysatoren mit einem asymmetrisch substituierten Molybdänatom für die asymmetrische Ringschlussmetathese,^[7] und rationales Design ermöglichte ihnen nun einen Durchbruch in der Entwicklung hoch *Z*- und enantioselektiver ROCM-Reaktionen, indem sie neuartige Komplexe mit stereogenem Molybdänatom als Katalysator einsetzen.^[8]

Chirale Ru- und Mo-Komplexe dienen als Katalysatoren für die enantioselektive ROCM,^[5] wobei die Metallkomplexe **1**,^[5a,10] **2**^[5c,9a] und **3**^[5c,9b] (Abbildung 1) hoch *E*-selektiv sind und die *trans*-Produkte mit einer Selektivität > 98 % liefern. Beispielsweise katalysieren die chiralen Ru-Komplexe **1a** und **1b** die asymmetrische ROCM der geschützten bicycli-

[*] Prof. Dr. A. Córdova
Department of Organic Chemistry
Berzelii Center EXSELENT on Porous Materials
The Arrhenius Laboratory, Stockholm University
10691 Stockholm (Sweden)
Fax: (+46) 8-154-908
E-Mail: acordova@organ.su.se
acordova1@netscape.net

Dr. R. Rios
ICREA-Juniorprofessor an der Universitat de Barcelona
Departament Química Orgànica
Martí i Franquès 1–11, 08028 Barcelona (Spanien)
E-Mail: rios.ramon@icrea.cat

[**] Wir danken den Magn.-Bergvall-, Lars-Hierta- und Wenner-Gren-Stiftungen für ihre finanzielle Unterstützung. Das Berzelii-Zentrum EXSELENT wird durch VR und VINNOVA gefördert. Unser Dank gilt Assistenzprofessor Joseph Samec für wertvolle Diskussionen.

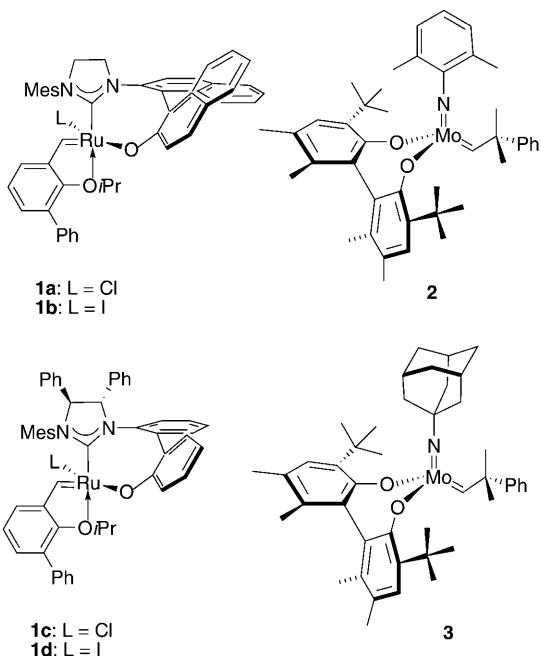
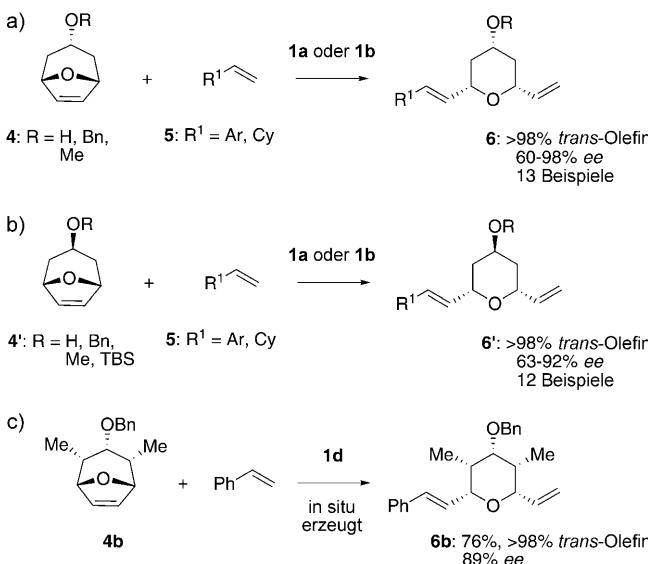


Abbildung 1. Beispiele von Ru- und Mo-Komplexen für die RCM. Mes = Mesityl.

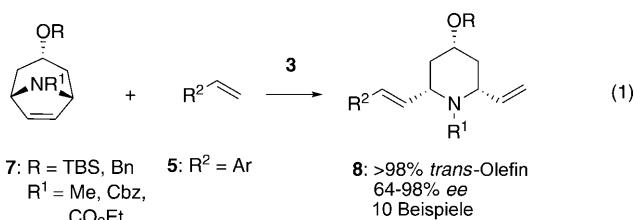
schen Verbindungen **4** und **4'** mit Olefinen **5** zu den entsprechenden funktionalisierten Tetrahydropyranen **6** bzw. **6'** mit hoher *E*- und Enantioselektivität (Schema 1 a,b).^[5a] Die Eignung dieser Reaktion für Synthesen wurde durch den Einsatz des chiralen Ru-Komplexes **1d** (2 Mol-%) als Katalysator für die asymmetrische RCM von **4b** mit Styrol demonstriert, die das vollständig funktionalisierte Tetrahydropyran **6b** (>98% *trans*-Olefin) in 76% Ausbeute mit 89% ee ergab



Schema 1. a) RCM von **4**, katalysiert durch die Ru-Komplexe **1a** und **1b**. b) RCM von **4'**, katalysiert durch die Ru-Komplexe **1a** und **1b**. c) RCM von **4b**, katalysiert durch den Ru-Komplex **1d**. Bn = Benzyl, Cy = Cyclohexyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

(Schema 1c). Die Reaktion wurde daraufhin als Schlüsselschritt in der eleganten Totalsynthese von Baconipyron C genutzt.^[10]

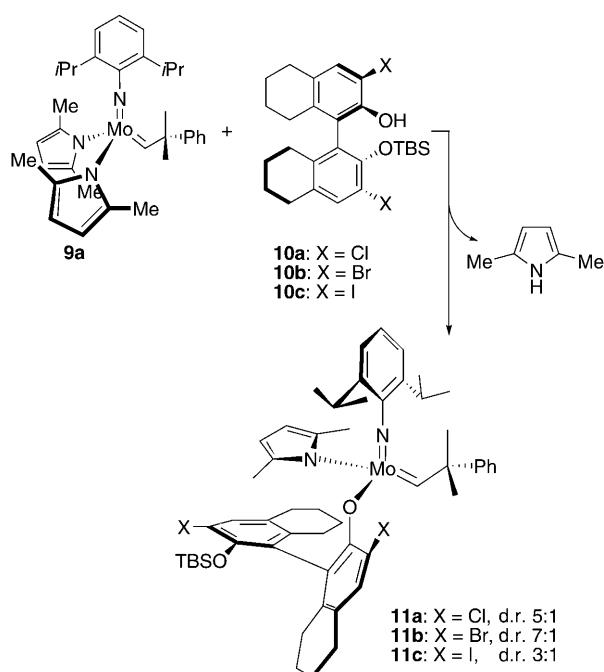
Die chiralen Mo-Komplexe **2** und **3** katalysieren die RCM der Azabicyclen **7**.^[5c] Besonders Komplex **3** ist in der Lage, die asymmetrische RCM der Azabicyclen **7** mit Styrolen **5** zu den entsprechenden Piperidinen **8** in hohen Ausbeuten und mit hoher *E*- und Enantioselektivität zu katalysieren [Gl. (1); Cbz = Benzyloxycarbonyl].^[5c] Die Mo- und



Ru-basierten Katalysatoren ergänzen sich hinsichtlich ihrer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.^[5a,c,11] Wie weiter unten gezeigt werden wird, begünstigen Ru-Carbene die Reaktion von Substraten, die eine Hydroxygruppe tragen, während Mo-basierte Katalysatoren ihre hohe Aktivität in Gegenwart von tertiären Aminen behalten.^[11]

Die Katalysatoren **1-3** enthalten zweizähnige Liganden, die zum Erreichen hoher Selektivitäten als unerlässlich angesehen wurden. Es stellte sich jedoch heraus, dass die strukturelle Rigidität der zweizähnigen Liganden zu unzureichenden Aktivitäten in der bei der asymmetrischen Synthese von (+)-Quebrachamin erforderlichen katalytischen RCM führte.^[7a] Daraus schlossen die Arbeitsgruppen von Hoveyda und Schrock, dass ein strukturell flexibler Katalysator die unterschiedlichen sterischen Anforderungen im Katalysezyklus leichter erfüllen können sollte. Um diese Flexibilität zu erreichen, wurden einzähnige Alkoxide als Liganden ausgewählt. Somit wurde eine neue Klasse von Olefinmetathesekatalysatoren eingeführt, die am Metallzentrum stereogen sind.^[7,12] Die Katalysatoren, die diastereo-merangereicherten Aryloxidpyrrolidinkomplexe **11**, wurden durch Behandlung des Bispyrrolid-Mo-Komplexes **9a** mit den mono-TBS-geschützten Diolen **10** in situ erzeugt und eingesetzt (Schema 2). Diese neuen Mo-Alkylidene **11** sind ausgezeichnete Katalysatoren für asymmetrische Ringschlussmetathesereaktionen. Beispielsweise gelang mit dem Mo-Komplex **11a** als Katalysator des RCM-Schlüsselschritts eine beeindruckend schnelle enantioselektive Synthese von (+)-Quebrachamin.^[7a]

Gestützt auf diese Ergebnisse nahmen die Arbeitsgruppen von Hoveyda und Schrock das schwierige Vorhaben in Angriff, eine *Z*-selektive enantioselektive RCM-Reaktion zu entwickeln.^[8] Das mechanistische Modell, auf dem die Entwicklung dieses Verfahrens basierte, sah die Flexibilität der Mo-Monoaryloxide als entscheidend an (Abbildung 2). Deshalb fiel die Wahl auf einen Katalysator, bei dem ein sperriger Aryloxidligand um die Mo-O-Bindung frei drehbar ist und der Substituent am Imidliganden kleiner als der



Schema 2. Synthese der Mo-Komplexe **11**.

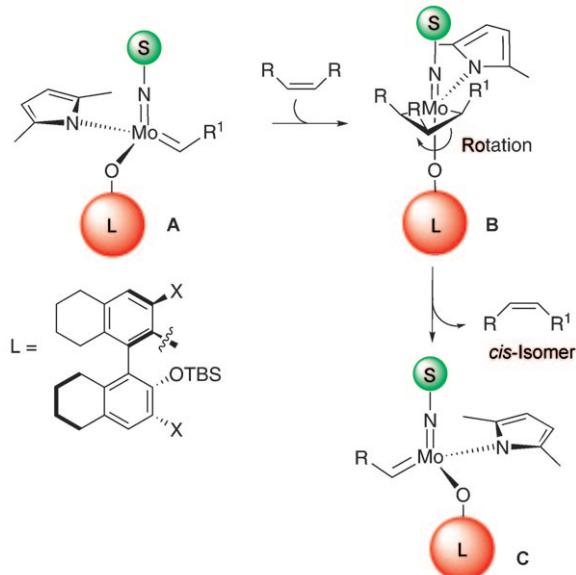
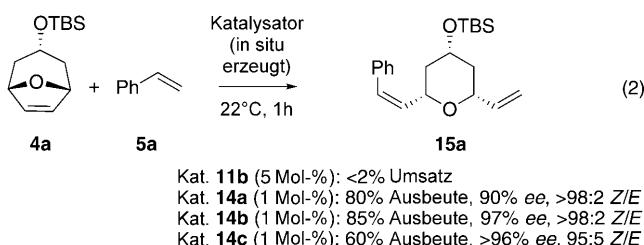


Abbildung 2. Vorgeschlagener Modellkatalysator für eine *Z*-selektive Reaktion.

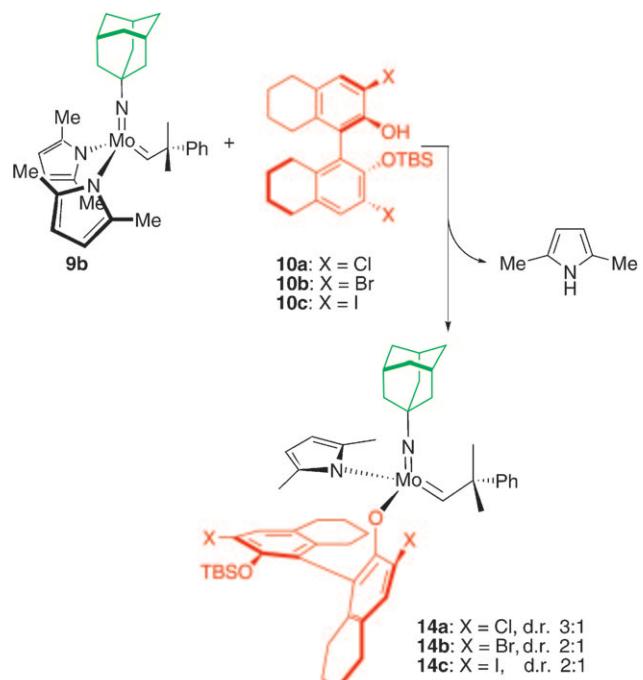
Aryloxidligand ist. Den Überlegungen zufolge sollte die Reaktion mit dem *syn*-Alkylidenisomer **A** beginnen und über das all-*cis*-Metallacyclobutan **B** das *cis*-Olefin und den Komplex **C** liefern. Da die starren zweizähnigen Aryloxidliganden der Mo-Komplexe **2** und **3** (Abbildung 1) eine geringere sterische Hinderung bedeuten, wird in diesen Fällen das *trans*-substituierte Metallacyclobutan gebildet, sodass die Reaktion *E*-selektiv ist.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde die ROCM-Reaktion der bicyclischen Verbindung **4a** mit Styrol in Gegenwart des Mo-Komplexes **11b** untersucht [Gl. (2)]. Infolge



Kat. **11b** (5 Mol-%): <2% Umsatz
Kat. **14a** (1 Mol-%): 80% Ausbeute, 90% ee, >98:2 *Z/E*
Kat. **14b** (1 Mol-%): 85% Ausbeute, 97% ee, >98:2 *Z/E*
Kat. **14c** (1 Mol-%): 60% Ausbeute, >96% ee, 95:5 *Z/E*

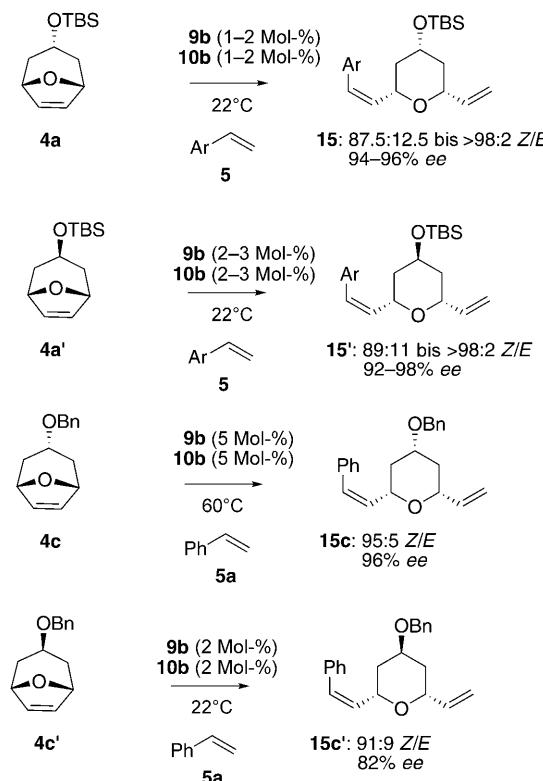
der sperrigen Liganden von **11b**, die die Bildung der erforderlichen *syn*- oder *anti*-Alkylidene **A** sowie die nachfolgende Kreuzmetathese erschweren, war der Umsatz äußerst gering (<2 % in 1 h, minimale Bildung von Benzylidenen). Um diesen sterischen Effekt auszuschalten, wurden die Adamantylimido-Mo-Komplexe **14** durch Mischen des Bispyrrolido-Mo-Komplexes **9b** mit den mono-TBS-geschützten Diolen **10** *in situ* hergestellt (Schema 3). Zu erwähnen ist, dass erheblich-



Schema 3. Synthese der Mo-Komplexe **14**.

che Mengen **9b** bei diesem Vorgang verbraucht und inaktive Bisaryloxidkomplexe gebildet werden; dies bedeutet, dass die tatsächliche Menge an aktivem Katalysator geringer ist, als es die Werte für die entsprechenden Vorstufen nahelegen. Die Mo-Komplexe **14** katalysierten die Reaktion zwischen dem Oxabicyclus **4a** und Styrol sehr gut und ergaben **15a** hoch enantioselektiv und in hohen Ausbeuten [Gl. (2)]. Wichtige Beobachtungen waren, dass bei den Alkylidenkomplexen **14a** und **14b** die *Z*-Selektivität hervorragend war (>98:2 *Z/E*) und dass im Falle des Mo-Komplexes **14c** die Enantioselek-

tivität höher, die Z-Selektivität dagegen etwas niedriger (95:5 Z/E) war. Daher wurde der *in situ* erzeugte Komplex **14b** als Katalysator in mehreren enantioselektiven ROCM-Reaktionen mit den Oxabicyclen **4** und **4'** und verschiedenen Styrolen **5** eingesetzt und lieferte dabei die entsprechenden Pyrane **15** bzw. **15'** mit hoher Z-Selektivität (Schema 4).^[8]

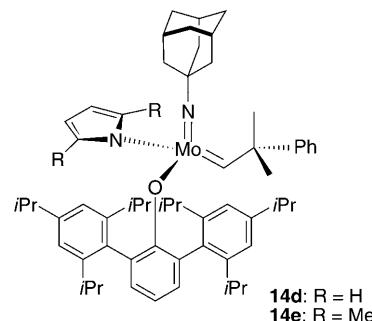


Schema 4. Katalytische Z- und enantioselektive ROCM. Ar = 4-MeOC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄.

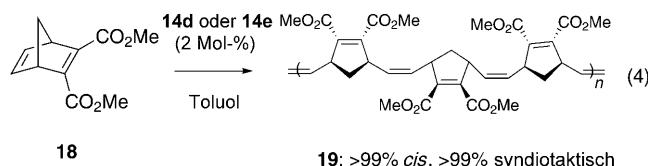
Trotz der sterischen und stereoelektronischen Einflüsse der Styrolsubstituenten bleibt die Olefinbildung ausgeprägt Z-selektiv. Sogar bei den sterisch anspruchsvolleren *ortho*-substituierten Styrolen ist die Z-Selektivität nur leicht abgeschwächt (auf 87.5:12.5). Die enantioselektiven ROCM-Reaktionen mit TBS-geschütztem **4a** und **4a'** liefern die Produkte **15** bzw. **15'** mit 92–98 % ee. Eine Benzylschutzgruppe verringert die Enantioselektivität der Umsetzung geringfügig. Die durch den Mo-Komplex **14b** katalysierte ROCM-Reaktion ist bemerkenswerterweise nicht auf Styrole als Kreuzmetathesepartner beschränkt. So wurde gezeigt, dass das Mo-Alkyldien **14b** die asymmetrische ROCM des Bicyclus **4c** mit dem TBS-geschützten Allylalkohol **16** katalysierte und das enantiomerenangereicherte Pyran **17** in mittlerer Ausbeute mit 72% ee und einem Z/E-Verhältnis von 95:5 ergab [Gl. (3)].^[8]



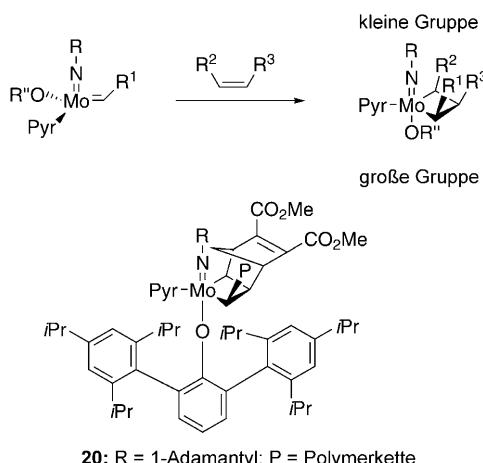
Die Zusammenarbeit zwischen den Arbeitsgruppen von Schrock und Hoveyda führte kürzlich zu einer neuen Z-selektiven Ringöffnungsolefinmetathesepolymerisation, katalysiert durch die Molybdän-Hexaisopropylterphenoxid-monopyrrolid-Komplexe **14d** und **14e**.^[13] Die hoch Z-selektive Ringöffnungsmetathesepolymerisation des Dimethoxy-



carbonylnorbornadiens **18** in Toluol bei einer Katalysatordbeladung von 2 %, gefolgt vom Quenchen mit Benzaldehyd, ergab das Polymer **19** [Gl. (4)].^[14]



Bisher war es nicht möglich, diese Mikrostruktur in reiner Form herzustellen.^[14] Wie bereits erwähnt ist die hohe Z-Selektivität auf den Angriff am Metall *trans* zum Pyrrolidliganden in einem *syn*-Komplex zurückzuführen, der Metallacyclobutan-Intermediate liefert, in denen alle Substituenten zum „kleinen“ axialen Amidliganden zeigen und von der „großen“ axialen OR"-Gruppe wegweisen (Schema 5). Daher ist die Flexibilität am Metallzentrum für eine hohe Z-



Schema 5. Modell zur Erklärung der hohen Z-Selektivität bei der Polymerisationsreaktion.

Selektivität sehr wichtig, und das Polymer kann über das Intermediat **20** wachsen.

Den Arbeitsgruppen von Hoveyda und Schrock ist mit dem Nachweis, dass eine hoch *Z*-selektive Ringöffnungs-kreuzmetathese möglich ist, wenn neuartige Mo-Komplexe als chirale Katalysatoren eingesetzt werden, ein Durchbruch auf dem Gebiet der Olefinmetathese gelungen. Die wichtigste Voraussetzung für die hohe *Z*-Selektivität ist die Verwendung großer Alkoxygruppen und kleiner Imidsubstituenten an den axialen Positionen des Metallacyclobutan-Intermediats. Dies zwingt sämtliche Substituenten am Metallacyclobutan, sich auf die „kleine“ Imidgruppe auszurichten, und führt so zum *Z*-Olefin. Bis jetzt wurden *Z*-selektive enantioselektive ROCMs von Oxabicyclen mit Styrolen oder Allylthern beschrieben, es ist jedoch vernünftig anzunehmen, dass die Reaktion auch mit Azabicyclen und anderen Kreuzmetathesepartnern erfolgreich ist. Zudem sollte es möglich sein, Metallkomplexe, die am Metallzentrum stereogen sind, auch für enantioselektive *Z*-selektive Kreuzmetathesereaktionen einzusetzen, an denen keine bicyclischen Substrate beteiligt sind.

Eingegangen am 23. Juni 2009,
veränderte Fassung am 4. September 2009
Online veröffentlicht am 16. Oktober 2009

- [1] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455.
- [2] a) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243; b) R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748; c) R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760; d) Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740; e) *Handbook of Olefin Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; f) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012; g) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592.
- [3] Für ein frühes Beispiel dafür, dass bei einer Ringöffnungs-metathese bevorzugt die *cis*-Konfiguration erhalten wird, siehe: a) M. L. Randall, J. A. Tallarico, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9610. Elegante Beispiele für eine Lenkung der *E*-oder *Z*-Selektivität in der Ringschlusssmetathese von Makrocyclen finden sich in b) A. Fürstner, K. Radowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061; c) A. Fürstner, O. R. Thiel, G. Blanda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731. Zur Lösung des Problems der *Z*-Selektivität in der RCM von Makrocyclen durch die Kombination von Ringschlusssalkin-metathese und Lindlar-Reduktion siehe: d) A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734; e) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453. Bezuglich der enantioselektiven RCM siehe: f) O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499.
- [4] T. O. Schrader, M. L. Snapper in *Handbook of Olefin Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 205–237.
- [5] Ausgewählte Beispiele der ROCM: a) D. G. Gillingham, O. Kataoka, S. B. Garver, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288; b) D. S. La, E. S. Sattely, J. G. Ford, R. R. Schrock, A. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7767; c) G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4618; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4534; d) J. M. Berlin, S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591.
- [6] Ausgewählte Beispiele für eine *Z*-Selektivität in der Kreuzmetathese: a) W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5162; b) S. Randal, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430; c) E. C. Hansen, D. Lee, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2035; d) V. Sashuk, C. Samoilowicz, A. Szadkowska, K. Grela, *Chem. Commun.* **2008**, 2468.
- [7] a) S. J. Malcolmson, S. J. Meek, E. S. Sattely, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2008**, *456*, 933; b) E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 943.
- [8] I. Ibrahim, M. Yu, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3844.
- [9] a) J. B. Alexander, R. R. Schrock, W. M. Davis, K. C. Hultsch, A. H. Hoveyda, J. H. Houser, *Organometallics* **2000**, *19*, 3700; b) 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.
- [10] D. G. Gillingham, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3934; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860.
- [11] G. A. Cortez, C. A. Baxter, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2871.
- [12] H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2119; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2085.
- [13] M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7962.
- [14] a) D. H. McConville, J. R. Wolf, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4413; b) G. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378.