

Z-Selektive Kreuzmetathese mit Ruthenium-Katalysatoren: Anwendung in der Synthese und mechanistische Aspekte

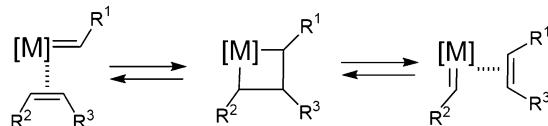
Myles B. Herbert und Robert H. Grubbs*

Kreuzmetathese · Naturstoffe · Olefinmetathese · Z-Alkene

Die Olefin-Kreuzmetathese ist eine besonders nützliche Reaktion, die intensiv in der Synthese von komplexen Verbindungen genutzt wurde. Bis vor kurzem war es jedoch nicht möglich, Z-Olefine mit dieser Methode herzustellen. Mit der Entdeckung und Entwicklung dreier Klassen von Ruthenium-Katalysatoren wurde die Synthese von Z-Olefinen mittels Kreuzmetathese nun ermöglicht und wird zunehmend populärer. Insbesondere Ruthenium-Komplexe mit cyclometallierten NHC-Liganden, die in unserem Labor entwickelt wurden, konnten erfolgreich in verschiedenen Kreuzmetathesen eingesetzt werden. Sie zeichnen sich durch eine hohe Aktivität und nahezu vollständige Z-Selektivität aus. Dieser Kurzaufsatzz gibt einen Überblick über die bisher untersuchten Kreuzmetathesereaktionen.

1. Einleitung

Die Olefin-Kreuzmetathese (CM) wurde intensiv in der Synthese komplexer Naturstoffe und anderer Verbindungen genutzt, wobei generell das thermodynamisch begünstigte *E*- (oder *trans*) C-C-Doppelbindungsisomer entsteht.^[1] Olefin-Kreuzmetathesen verlaufen über eine [2+2]-Cycloaddition zwischen einem Olefin und einem Metall-Alkyldenkomplex, wobei eine Metallacyclobutan-Zwischenstufe gebildet wird, die unter Cycloreversion ein neues Alken bildet (Schema 1).



Schema 1. Mechanismus der Olefinmetathese.

Studien zur Struktur und Stabilität substituierter Metallacyclobutane haben zur Entwicklung von Katalysatoren ge-

führt, die in der Lage sind, Z- (oder *cis*) Olefine mit hoher Stereoselektivität zu erzeugen.^[2] Dies wurde zuerst von Schrock und Hoveyda berichtet, denen es gelang, Monoaryloxid-Pyrrolidkomplexe mit Wolfram und Moylebdän zu entwickeln, die einige Z-selective Kreuzmetathesen begünstigen.^[3]

Vor kurzem wurde eine Serie von Ruthenium-Katalysatoren mit cyclometallierten N-heterocyclischen Carbenliganden (NHCs) beschrieben, die die Z-selective Olefin-Metathese begünstigen.^[4] Katalysatoren **1–3** sind drei der am besten untersuchten Z-selectiven Olefin-Metathesekatalysatoren, sie sind mittels C-H-Aktivierung des *N*-Adamantyl-Substituenten des NHC-Liganden zugänglich (Abbildung 1).^[5] Katalysator **1** weist eine *N*-Mesityl(Mes)-Gruppe als nicht chelatisierten Substituenten des NHC-Liganden auf, als X-Typ-Ligand fungiert Pivalat. Katalysator **1** katalysiert die Homodimerisierung von endständigen Olefinen mit einer Selektivität von ca. 90 % zugunsten des Z-Olefins, bei einer geringen Katalysatorbeladung von 1 Mol-%. Durch Austausch des Pivalat- gegen einen Nitratliganden wird Katalysator **2** erhalten, der sich durch eine erhöhte Z-Selektivität von ca. 95 % in einer Vielzahl von Homodimerisierungsreaktionen auszeichnet. Wird der nicht chelatisierte Substituent

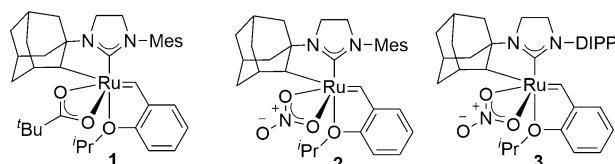


Abbildung 1. Cyclometallierte Ruthenium-Katalysatoren für die Z-selective Olefinmetathese.

[*] Dr. M. B. Herbert, Prof. Dr. R. H. Grubbs

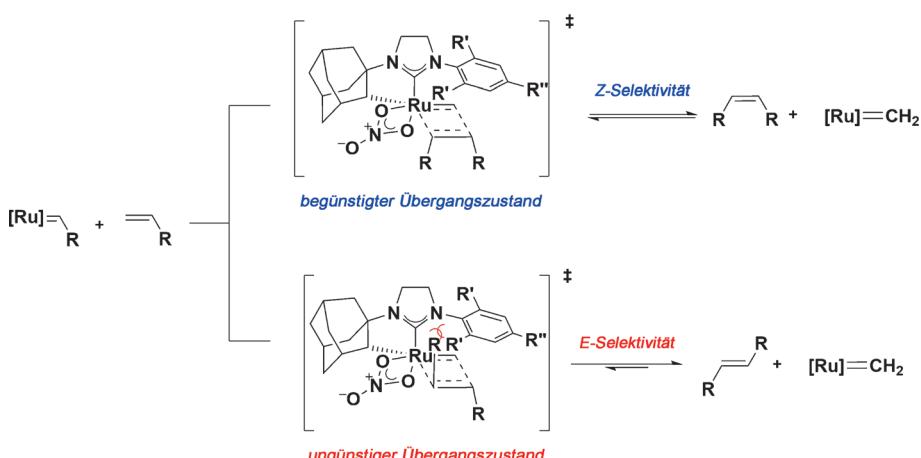
Department of Chemistry and Chemical Engineering
California Institute of Technology
Pasadena, CA, 91125 (USA)
E-Mail: rhg@caltech.edu

am NHC-Liganden durch einen sperrigeren *N*-DIPP (2,6-Diisopropylphenyl)-Substituenten ersetzt, kann die *Z*-Selektivität im Fall von Katalysator **3** in denselben Homodimerisierungen auf >98% gesteigert werden. Katalysator **2** und **3** zeichnen sich außerdem durch eine deutlich höhere Aktivität im Vergleich zu Katalysator **1** aus, dies zeigt sich anhand der deutlich geringeren Katalysatorbeladung von bis zu 0.01 Mol-%. Die Katalysatoren **1–3** wurden in komplexeren Kreuzmetathesen (CM), makrocyclischen Ringschlussmetathesen (mRCM),^[6] asymmetrischen Ringöffnungskreuzmetathesen (AROCM)^[7] und Ringöffnungs metathesepolymerisationen (ROMP)^[8] eingesetzt und haben daher das Potential, eine breit anwendbare Methode in der chemischen Synthese zu werden.

Um die bisher nicht bekannte *Z*-Selektivität der cyclometallierten Ruthenium-Katalysatoren **1–3** besser zu verstehen, wurden experimentelle Studien und DFT-Rechnungen (Dichtefunktionaltheorie) durchgeführt.^[9] Dabei zeigte sich, dass der selektivitätsbestimmende Schritt in Metathesereaktionen mit den cyclometallierten Ruthenium-Katalysatoren die bevorzugte Bildung einer seitlich gebundenen Ruthenacyclobutan-Zwischenstufe ist, in der das Metallacyclobutan nahe dem NHC-Liganden zu liegen kommt (Schema 2); dies wurde einer Kombination von komplizierten sterischen und elektronischen Effekten zugeschrieben, die auf die cyclometallierte NHC-Struktur zurückzuführen sind.^[10] Dieser Effekt führt dazu, dass sich der nicht chelati-

sierte *N*-Aryl-Substituent am NHC direkt über dem gebildeten Ruthenacyclobutan befindet. Im *anti*-Metallacyclus, der zur Bildung eines *E*-Olefins führt, resultiert das in einer sterischen Wechselwirkung zwischen einem Substituenten des Metallacyclus und dem *N*-Aryl-Substituenten am NHC-Liganden, wodurch dieser Übergangszustand benachteiligt ist. Dagegen wird beim *syn*-Metallacyclus die sterische Wechselwirkung vermieden, indem beide Substituenten am Ruthenacyclobutan vom *N*-Aryl-Substituenten am NHC-Liganden wegweisen. Der daraus resultierende Energiegewinn führt zu einer bevorzugten Bildung eines *Z*-Olefins. Die Verbesserung der *Z*-Selektivität von Katalysator **3**, bei dem der *N*-Mes-Substituent durch eine sperrigere *N*-DIPP-Gruppe ersetzt wurde, lässt sich ebenso mit diesem Reaktionsmechanismus erklären.

Nach der Veröffentlichung unserer Katalysatoren **1–3** wurden zwei weitere Klassen von *Z*-selektiven Ruthenium-Metathesekatalysatoren beschrieben (Abbildung 2). Die Jensen-Gruppe veröffentlichte die Katalysatoren **4** und **5**, die eine einzelne sterisch anspruchsvolle Thiophenolatgruppe als X-Typ-Ligand aufweisen und sich durch gute *Z*-Selektivitäten (85%) in der Homokupplung terminaler Olefine bei einer sehr geringen Katalysatorbeladung von 0.01 Mol-% auszeichnen.^[11] Bemerkenswerterweise konnten Reaktionen mit Katalysator **5** an der Luft und mit nicht aufgereinigten Substraten und Lösungsmitteln ohne Aktivitäts- oder Selektivitätsverlust durchgeführt werden. Anschließend veröffentlichte die Hoveyda-Gruppe die Katalysatoren **6** und **7**, die einen chelatisierenden Dithiolat-X-Typ-Liganden aufweisen.^[12] Diese Katalysatoren zeigen eine hohe Aktivität sowie *Z*-Selektivität in AROCM-, ROMP- und seit neuestem auch CM-Reaktionen.^[13] Um die Effizienz der cyclometallierten Katalysatoren zu demonstrieren, wurden die Katalysatoren **1–3** für die Synthese unterschiedlichster Produkte eingesetzt. Dieser Kurzaufsatz gibt einen Überblick über die Anwendung von *Z*-selektiven Ruthenium-Katalysatoren in der Synthese und die Bedeutung der beobachteten Reaktivitäten für den Mechanismus. *Z*-selektive Molyb-



Schema 2. Vereinfachtes Modell zur Erläuterung der *Z*-Selektivität der cyclometallierten NHC-Komplexe. Basierend auf Lit. [4e] mit Genehmigung von The Royal Chemical Society.



Myles Herbert wurde in Cambridge, Massachusetts, geboren und ist dort auch aufgewachsen. Er erhielt seinen BS in chemischer Biologie an der UC Berkeley im Jahr 2009 und promovierte 2014 am California Institute of Technology mit einer Arbeit über die Entwicklung von *Z*-selektiven Ruthenium-Metathesekatalysatoren.



Robert Grubbs ist Victor and Elizabeth Atkins Professor of Chemistry am California Institute of Technology. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entdeckung neuartiger Katalysatoren und untersucht deren grundlegende Chemie und Anwendung.

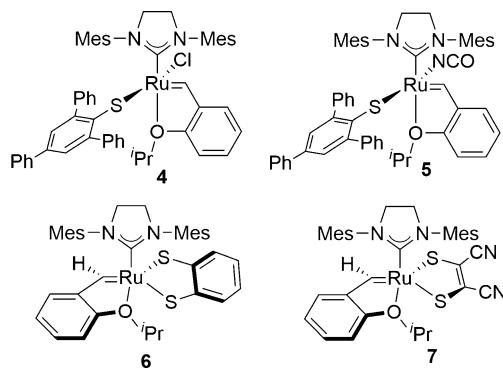


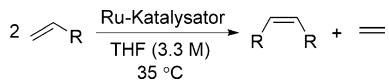
Abbildung 2. Andere, bereits beschriebene Z-selective Ruthenium-Metathesekatalysatoren.

dän- und Wolfram-Katalysatoren, obwohl ebenso gut und effizient in komplexen CM-Reaktionen, werden hier nicht diskutiert.^[3]

2. Anwendung in der Synthese

2.1. Z-selektive Homokupplung terminaler Olefine

Der cyclometallierte Katalysator **1** wurde zunächst in einfachen Homodimerisierungsreaktionen von endständigen Olefin-Substraten getestet (Schema 3).^[4a] Es zeigte sich, dass



Schema 3. Z-selective Homodimerisierung:

die optimalen Reaktionsbedingungen unter anderem eine hohe Substratkonzentration (3.3 M) in THF bei 35°C und 2 Mol-% Katalysator **1** waren. Um das Entweichen von entstehendem Ethylengas zu erleichtern, die Triebkraft der Reaktion, wurden die Reaktionen in offenen Glaskolben in einer Handschuhbox durchgeführt. Unter diesen milden Bedingungen wurde eine Vielzahl an funktionellen Gruppen toleriert, unter anderem konnten Alkohole, Amine, Ester und Ether mit hohen Z-Selektivitäten (66–95 %) erhalten werden. Substrate, die eine Substitution in allylischer Position aufweisen (z.B. 3-Methyl-1-hexen) und solche mit einer Carbonsäure (z.B. 4-Pentensäure), konnten nicht umgesetzt werden. Darüber hinaus führten Substrate mit einer funktionellen Gruppe in allylischer Position (z.B. Allylanilin und Allylacetat) zu geringeren Ausbeuten, wurden aber toleriert. THF erwies sich als das Lösungsmittel der Wahl, es können allerdings eine Vielzahl weiterer Lösungsmittel verwendet werden, unter anderem Alkohole und polar-aprotische Lösungsmittel.

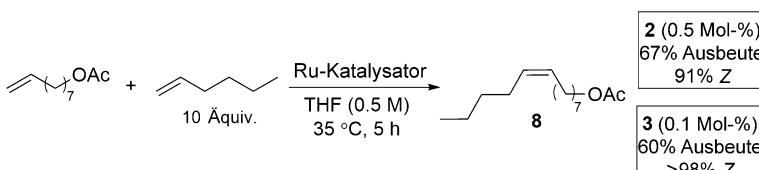
Anschließend wurde die Reaktivität der Katalysatoren **2** und **3** untersucht. Es zeigte sich, dass sie eine wesentlich höhere Aktivität aufweisen und in den Homodimerisierungen selektiver sind. Katalysator **2** führte zu ca. 95 % Z-Selektivität

bei nur 0.1 Mol-% Katalysatorbeladung. Eine etwas höhere Z-Selektivität (> 98%) konnte mit Katalysator **3** erzielt werden, und Experimente mit 0.01 Mol-% Katalysatorbeladung und einer höheren Substratkonzentration ergaben eine katalytische Aktivität von bis zu 7400. Die Thiophenolat-substituierten Katalysatoren **4** und **5** wurden in Homokuppelungen mit ähnlichen Olefinen untersucht, wobei eine hohe katalytische Aktivität und eine gute Z-Selektivität beobachtet wurden, allerdings sind die optimalen Reaktionsbedingungen substratspezifisch. In mehreren Fällen wurden Olefin-Isomerisierungen als unerwünschte Nebenreaktionen beobachtet. Im Gegensatz dazu führen dieselben Reaktionsbedingungen bei einer Vielzahl an Substraten unter Verwendung von Katalysator **2** und **3** zu hohen Umsätzen und Z-Selektivitäten.

2.2. Z-selektive Olefin-Kreuzmetathese

Im Vergleich zur Olefin-Homokupplung ist die Kreuzmetathese zweier unterschiedlicher Olefine eine weitaus größere Herausforderung, da dabei eine Mischung der drei möglichen internen Olefinprodukte entsteht, nämlich die beiden Homodimere und das gewünschte Kreuzmetatheseprodukt. Bereits bei früheren Generationen von Ruthenium-Katalysatoren konnte gezeigt werden, dass gute Ausbeuten an Kreuzmetatheseprodukt mit nahezu stöchiometrischen Mengen an Substrat möglich sind,^[14] ähnliche Regeln sollten daher auch für unsere Katalysatoren gelten. Um die Bildung des gewünschten Produkts zu begünstigen, vor allem wenn die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Olefine ähnlich sind, muss eines der Substrate im Überschuss verwendet und die Katalysatorbeladung im Vergleich zur Homodimerisierung erhöht werden. Katalysator **1** wurde in der Standard-Kreuzmetathesereaktion von Allylbenzol und *cis*-1,4-Diacetoxybuten evaluiert. Die Verwendung von 5 Mol-% **1** in THF (0.5M) bei 35 °C führt zu einem Umsatz von 50% zugunsten des Kreuzmetatheseprodukts mit 86% Z-Selektivität. Mit Katalysator **2** konnte die Katalysatorbeladung unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen auf 1 Mol-% verringert werden, bei einem leicht verbesserten Umsatz und Z-Selektivität. Vor kurzem konnten Hoveyda et al. zeigen, dass der Dithiolat-Katalysator **6** (sowie eine analoge Struktur) die Kreuzmetathese eines endständigen Olefins mit einem symmetrischen internen Olefin katalysiert. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur mit 10 Mol-% **6** durchgeführt und lieferte ein Zwischenprodukt in der Synthese des Naturstoffs (+)-Neopeltolid in guten Ausbeuten (55–70%) und exzellenten Z-Selektivitäten (97–98%).^[13]

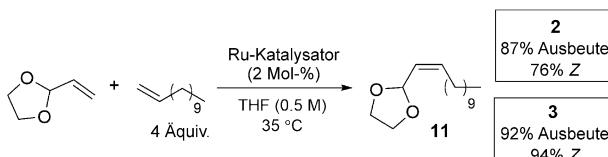
Eine bereits erforschte Anwendung der Olefin-Kreuzmetathese ist die Synthese von Lepidopteran-Insektenpheromonen zur Schädlingsbekämpfung.^[1b] Katalysator **2** wurde genutzt, um neun verschiedene Insektenpheromone als Z-Kreuzmetatheseprodukte zu synthetisieren, die alle bei der EPA (amerikanische Umweltschutzbehörde) als Schädlingsbekämpfungsmittel zugelassen sind.^[1c] Dabei zeigte sich, dass geringe Katalysatormengen (1 Mol-%) bei Raumtemperatur zu moderaten bis guten Ausbeuten (40–77 %) und hohen Z-Selektivitäten (76–88 %) führen.

**Schema 4.** CM-Reaktion zur Bildung des Pheromons **8** mit Katalysatoren **2** und **3**.

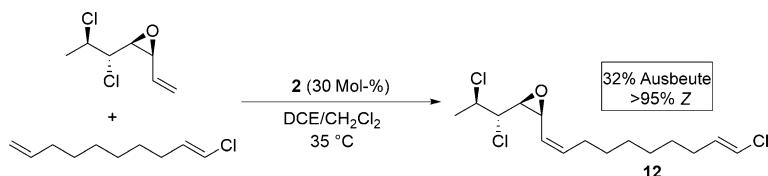
Katalysator **3** wurde anschließend mit Katalysator **2** in der CM von 1-Hexen und 8-Nonenylacetat verglichen, wobei das Insektenpheromon **8** erhalten wird (Schema 4). Mit Katalysator **2** wurde Verbindung **8** in 67 % Ausbeute und 91 % Z-Selektivität bei einer Katalysatorbeladung von 0.5 Mol-% erhalten. Mit Katalysator **3** wurde bei einer niedrigeren Katalysatorbeladung von 0.1 Mol-% eine ähnliche Ausbeute (60 %) bei einer exzellenten Z-Selektivität von >98 % erreicht. Kürzlich wurden die Katalysatoren **2** und **3** erfolgreich zur Synthese von Z-Olefinen mit Aminosäure- und Peptid-substituenten genutzt.^[16] Wie erwartet führte Katalysator **3** zu höheren Z-Selektivitäten als Katalysator **2**, dennoch waren beide in der Synthese von komplexen und biologisch relevanten Molekülen nützlich. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potential des Katalysators **3** für zukünftige Anwendungen in der Synthese von komplexen Kreuzmetatheseprodukten mit hoher Z-Selektivität.

2.3. Z-selective Kreuzmetathese von allylsubstituierten Olefinen

Wie bereits erwähnt zeigte der cyclometallierte Katalysator **1** keine nennenswerte Reaktivität in der Homodimerisierung des allylsubstituierten Olefins 3-Methyl-1-hexen. Diese Art von Substraten ergab typischerweise erhöhte E-Selektivitäten (bis zu 95 %) mit vorherigen Generationen an Ruthenium-Katalysatoren.^[14] Kürzlich wurde gezeigt, dass mit Katalysator **3** eine Vielzahl allylsubstituierter endständiger Olefine in der CM mit sterisch ungehinderten endständigen Olefinen zu Kreuzprodukten, wie z.B. Verbindung **11**, mit sehr guten Z-Selektivitäten (91–>95 %) umgesetzt werden können (Schema 5).^[17] Die Verwendung von Katalysator **2** resultierte wie erwartet in einer niedrigeren Z-Selektivität (ca. 76 %). Die Tatsache, dass Katalysator **3** die substratabhängige Präferenz für die Bildung des E-Olefins überwindet und die Transformation mit einer exzellenten Z-Selektivität katalysiert, stellt eine signifikante Verbesserung der CM-Chemie dar.

**Schema 5.** CM-Reaktion von allylsubstituiertem Olefin mit Katalysatoren **2** und **3**.

In einer separaten Veröffentlichung berichteten Vanderwal und Mitarbeiter über die Bildung des Zwischenprodukts **12** in der Synthese des Chlorsulfolipid-Naturstoffs Mytilipin A mit Katalysatorbeladungen von 30 Mol-% **2** (Schema 6).^[18] Dabei setzten sie ein Vinyllepoxyd mit einem endständigen Olefin um und konnten **12** mit einer Ausbeute von 32 % und einer Z-Selektivität von >95 % isolieren. Dieses Resultat belegt erneut das Potential der cyclometallierten Katalysatoren in der Reaktion mit komplexen allylsubstituierten Olefinen.

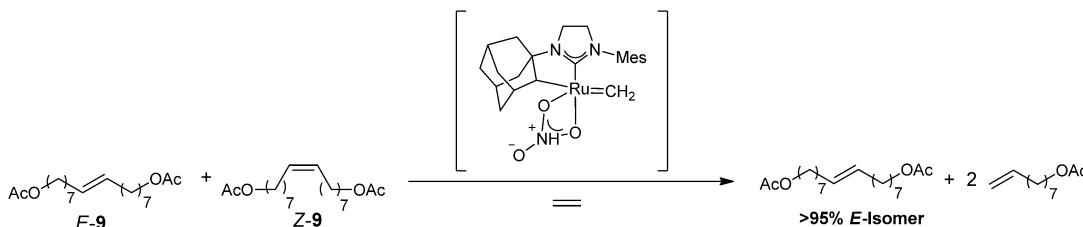
**Schema 6.** Bildung von Zwischenstufe **12** in der Totalsynthese von Mytilipin A.

tivität von >95 % isolieren. Dieses Resultat belegt erneut das Potential der cyclometallierten Katalysatoren in der Reaktion mit komplexen allylsubstituierten Olefinen.

2.4. Z-selective Ethenolyse

In CM-Reaktionen mit den hier beschriebenen cyclometallierten Katalysatoren reagieren zwei terminale Olefine zu einem internen Z-Olefin und Ethylen (Schema 3). Da diese Reaktionen hohe Z-Selektivität aufweisen, wurde angenommen, dass in der Rückreaktion, der Ethenolyse, ebenfalls hohe Z-Selektivitäten möglich sein sollten (Schema 7). Die Ethenolyse ist ein Prozess, bei dem ein internes Olefin mit Ethylen reagiert und dabei über eine Metallmethylen-Zwischenstufe zwei terminale Olefine entstehen.^[3f] Da die CM und die Ethenolyse komplementäre Reaktionen sind, verlaufen sie über die gleiche Metallacyclobutan-Zwischenstufe, daher kann das Modell zur Erklärung der Z-Selektivität in produktiven CM-Reaktionen auch zur Erklärung der beobachteten Selektivität der Ethenolyse angewendet werden (Schema 2). Anschließend testeten wir Katalysator **2** in der selektiven Ethenolyse eines E/Z-Oleingemisches und stellten erfreulicherweise fest, dass **2** sowohl eine hohe Ethenolyseaktivität als auch Z-Selektivität aufwies, da Z-Olefine selektiv zu den endständigen Olefinen umgesetzt wurden, während die E-Olefine nicht reagierten.^[19]

Die Z-selective Ethenolyseaktivität des cyclometallierten Katalysators **2** wurde in Reaktionen mit stereoisomeren Gemischen verschiedener Z- und E-Olefine untersucht (Schema 7). Dabei zeigte sich, dass die Einwirkung von 0.5 Mol-% **2** auf das Diacetat-substituierte interne Olefin **9** (80% E) unter 5 atm Ethylen bei 35 °C zur Anreicherung des E-Isomers auf >95 % führte. Das angereicherte E-Isomer sowie das ethenolierte Z-Produkt (8-Nonenylacetat) konnten in quantitativer Ausbeute nach Säulenchromatographie erhalten werden. Darauffolgende Experimente mit Stereoisomengemischen interner Olefinsubstrate (jeweils ca. 80% E) mit Alkohol-, Ester-, Amin- oder Ketogruppen unter den oben genannten Reaktionsbedingungen ergaben die ge-

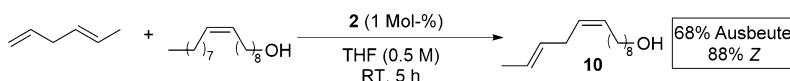


Schema 7. Z-Selektive Ethenolysereaktivität von Katalysator 2.

wünschten *E*-angereicherten Produkte mit hoher Selektivität (> 95 % *E*-Isomer). Die Reaktion hat somit das Potenzial, zu einer vielseitigen Methode zur Bildung von *E*-Olefinen entwickelt zu werden. Die Aktivität von Katalysator **3** in der Ethenolyse wurde bisher noch nicht vollständig untersucht; es ist anzunehmen, dass **3** eine erhöhte Aktivität und *Z*-Selektivität aufweist.

2.5. Chemoselektive Olefinmetathese

In Anbetracht dessen, dass interne *E*-Olefine in der Ethenolyse nicht mit den cyclometallierten Katalysatoren reagieren, wurde angenommen, dass interne *E*-Olefine unter CM-Bedingungen ebenfalls inert sein sollten. In der Tat konnte die direkte Synthese von Verbindung **10**, die ein nichtkonjugiertes *E/Z*-Dien aufweist, ausgehend von *E*-1,4-Hexadien mit Katalysator **2** in 68 % Ausbeute und einer *Z*-Selektivität von 88 % realisiert werden (Schema 8).^[15] Be-



Schema 8. Chemoselektive CM-Reaktion zur direkten Synthese des nichtkonjugierten *E/Z*-Diens **10**.

merkenswerterweise konnten keine Produkte einer Reaktion des internen *E*-Olefins nachgewiesen werden. Dies ist eines der ersten Beispiele einer Dien-selektiven Metathese, und die Reaktion erwies sich in der Folge als äußerst breit anwendbar für die Polyen-Synthese.^[20] Katalysator **3** lieferte eine durchweg hohe *Z*-Selektivität in CM-Reaktionen zur Bildung von internen *E*-Olefinen, 1,1-disubstituierten terminalen Olefine und sogar *Z*- α,β -ungesättigten Estern.

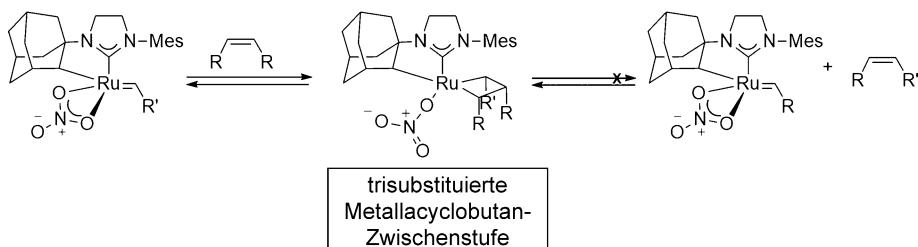
3. Studien zum Mechanismus

3.1. Einfluss der Metallacyclutan-Struktur auf Aktivität und Selektivität

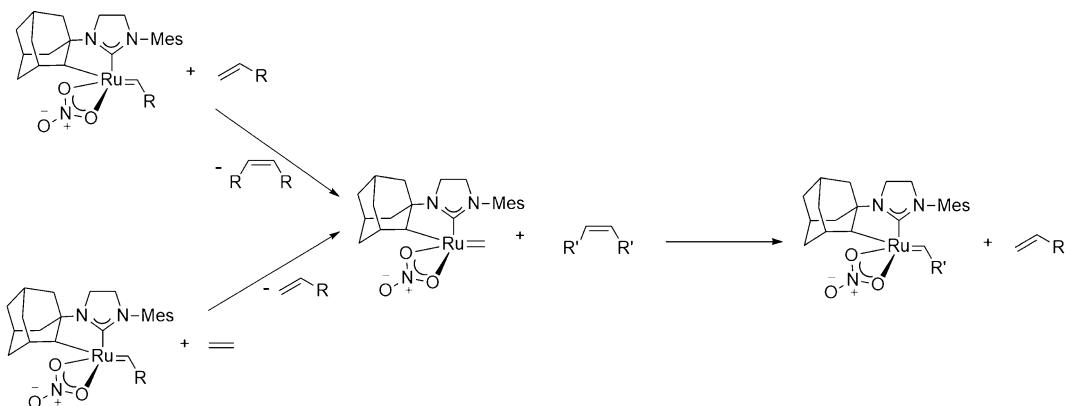
Alle der zuvor genannten cyclometallierten Katalysatoren sind nicht in der Lage, CM-Reaktion zweier interner Olefine zu katalysieren, im Gegensatz zu den meis-

ten bekannten Metathesekatalysatoren.^[14] Damit eine CM zwischen zwei internen Olefinen stattfinden kann, muss ein substituiertes Rutheniumalkyliden mit einem internen Olefin unter Bildung einer dreifach substituierten Metallacyclutan-Zwischenstufe reagieren (Schema 9). Da mit den cyclometallierten Katalysatoren **1–3** keinerlei derartige Reaktivität beobachtet werden konnte, wurde vorgeschlagen, dass trisubstituierte Metallacyclutan-Zwischenstufen von **1–3** energetisch zu hoch liegen; diese Annahme wird von DFT-Rechnungen gestützt.^[20]

Anschließende Experimente zeigten, dass CM-Reaktionen zwischen zwei internen Olefinen möglich sind, allerdings nur wenn Ethylen gas zugegeben wurde und interne *Z*-Olefine verwendet wurden. Mit dem entsprechenden *E*-Olefin wird kein gewünschtes Kreuzprodukt erhalten, auch nicht wenn Ethylen gas zugegeben wurde. Diese Beobachtungen deuten auf einen Mechanismus hin, bei dem zunächst ein Rutheniummethyliden entstehen muss, bevor eine produktive CM-Reaktion stattfinden kann. Rutheniummethyliden kann entweder nach einer produktiven CM-Reaktion oder durch Zugabe von Ethylen gas entstehen (Schema 10). Anschließend kann dann ein internes Olefin mit dem Rutheniummethyliden reagieren und dabei gleichzeitig ein substituiertes Rutheniumalkyliden und ein endständiges Olefin bilden. Das Produkt entsteht schließlich in der Reaktion des substituierten Rutheniumalkylidens mit einem endständigen Olefin und verläuft über einen 1,2-disubstituierten Metallacyclus. Basierend auf den hier präsentierten Ergebnissen sollten Synthesechemiker, die einen Einsatz dieser Katalysatoren in der Synthese von komplexen Produkten planen, auf die Verwendung von *E*-Olefinen verzichten und stattdessen versuchen, endständige Olefine einzusetzen. Außerdem scheint es so, als sei die Ethenolyseaktivität und Selektivität dieser cyclometallierten Katalysatoren eine Folge ihres einzigartigen Metathesemechanismus.



Schema 9. Ungünstige Cycloaddition eines internen Olefins mit einem substituierten Rutheniumalkyliden zur Bildung eines trisubstituierten Metallacyclus.

**Schema 10.** Reaktion von Rutheniummethyliden mit einem internen Z-Olefin.

3.2. Abnahme der Z-Selektivität

Verfolgt man den zeitlichen Verlauf von CM-Reaktionen, die von den Katalysatoren **1–3** katalysiert werden, beobachtet man eine merkliche Abnahme der Z-Selektivität bei höheren Umsätzen. Die Geschwindigkeit ist abhängig vom Katalysator, wobei Katalysator **3** die langsamste Abnahme der Z-Selektivität aufweist, gefolgt von Katalysator **2** und schließlich **1**. Die Gegenwart von Ethylengas scheint die *E/Z*-Isomerisierungsprozesse zu beschleunigen, daher könnte die Abnahme der Z-Selektivität mit der Z-selektiven Ethenolysereaktivität dieser Katalysatoren in nachfolgenden Umsätzen mit internen Olefinprodukten zusammenhängen. Während die Abnahme der Z-Selektivität generell für alle Substrate gilt, neigen Verbindungen mit bestimmten funktionellen Gruppen, wie z.B. Alkohole, dazu, den Z-Anteil schneller abzubauen, von daher müssen auch andere Möglichkeiten zur Abnahme der Z-Selektivität in Betracht gezogen und erwartet werden. Die genauen mechanistischen Reaktionspfade, die zu der beobachteten Abnahme beitragen, sind bisher noch nicht komplett verstanden, und Studien zur Aufklärung der beteiligten Reaktionspfade werden momentan durchgeführt. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse könnte zu verbesserten Reaktionsbedingungen führen, die nahezu perfekte Z-Selektivitäten bei hohen Umsätzen ermöglichen könnten. Basierend auf zuvor veröffentlichten Daten können kürzere Reaktionszeiten zu leicht verringerten Ausbeuten und einer bedeutend geringeren Abnahme der Z-Selektivität führen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Entdeckung und Entwicklung der Ruthenium-Katalysatoren **1–7** hat die Synthese einer Vielzahl an Z-Olefin-Kreuzprodukten ermöglicht, unter anderem Insektenpheromone und komplexe Naturstoffe. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus mit diesen cyclometallierten Katalysatoren haben einige wesentliche Unterschiede in der Realisierbarkeit wichtiger Metallacyclobutan-Zwischenstufen offenbart, die nur diese Katalysatoren betreffen. Diese Erkenntnisse zum Mechanismus zeigen neuartige Wege auf, um die Selektivität dieser Katalysesysteme zu beeinflussen. Die Z-selektive CM hat sich als effektive Methode zur Herstel-

lung von Z-Olefinen erwiesen, und die Z-selektive Ethenolyse ist im Begriff, zu einer einflussreichen Methode zu werden, um selektiv *E*-Olefine aus stereoisomeren Gemischen zu isolieren. Unter Verwendung der Olefin-Metathese können nun direkt interne Z-Olefine und, in einem zweistufigen Prozess unter Verwendung der Z-selektiven Ethenolyse, ausschließlich *E*-Olefine erhalten werden. Die Entwicklung von neuartigen und verbesserten Katalysatoren, die bislang nicht realisierbare Reaktionen katalysieren, ist nötig, um diese Methode zu erweitern. So ist z.B. die Z-selektive CM von zwei internen Olefinen und die Bildung von überwiegend Z-konfigurierten trisubstituierten Olefinen mit Ruthenium-Metathesekatalysatoren momentan nicht möglich. Mit Z-selektiven Molybdän- und Wolfram-Katalysatoren wurde diese Reaktivität hingegen beschrieben.^[3a,g] Wir hoffen, dass wir mit der Präsentation einiger Schlüsselaspekte der bisher beobachteten Reaktivitäten dieser Ruthenium-Katalysatoren das breite Synthesepotenzial zur Bildung von Z-Olefinprodukten in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen hervorheben konnten.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5018–5024
Angew. Chem. **2015**, *127*, 5104–5110

- [1] a) J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer, *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates, and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; b) R. L. Pederson, I. M. Fellows, T. A. Ung, H. Ishihara, S. P. Hajela, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 728–735; c) S. J. Connolly, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944–1968.
- [2] Für vollständige Übersichtsartikel zur Z-selektiven Olefinmetathese siehe: a) A. L. Gottumukkala, A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 462–467; b) S. Shahane, C. Bruneau, C. Fischmeister, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3436–3459; c) A. Fürstner, *Science* **2013**, *341*, 1229713; d) A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4763–4792.
- [3] a) M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7962–7963; b) A. J. Jiang, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16630–16631; c) M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jukubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *479*, 88–93; d) S. J. Meek, R. V. O'Brien, J. Llaveria, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *471*, 461–466; e) A. W. H. Speed, T. J. Mann, R. V. O'Brien, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16136–16139; f) S. C. Marinescu, D. S. Levine, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H.

- Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11512–11514; g) C. Wang, F. Haefner, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1939–1943; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1993–1997.
- [4] a) K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525–8527; b) B. K. Keitz, K. Endo, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9686–9688; c) B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693–699; d) L. E. Rosebrugh, M. B. Herbert, V. M. Marx, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1276–1279; e) S. M. Bronner, M. B. Herbert, P. R. Patel, V. M. Marx, R. H. Grubbs, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4091–4098.
- [5] J. S. Cannon, L. Zou, P. Liu, Y. Lan, D. J. O’Leary, K. N. Houk, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6733–6743.
- [6] V. M. Marx, M. B. Herbert, B. K. Keitz, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94–97.
- [7] a) J. Hartung, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10183–10185; b) J. Hartung, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3885–3888; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3966–3969; c) J. Hartung, P. K. Dornan, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13029–13037.
- [8] B. K. Keitz, A. Fedorov, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2040–2043.
- [9] a) P. Liu, X. Xu, X. Dong, B. K. Keitz, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1464–1467; b) Y. Dang, Z.-X. Wang, X. Wang, *Organometallics* **2012**, *31*, 7222–7234; c) Y. Dang, Z.-X. Wang, X. Wang, *Organometallics* **2012**, *31*, 8654–8657.
- [10] Es wird angenommen, dass frühere Generationen von Ruthenium-Katalysatoren über einen an der Unterseite gebundenen Metallacyclus reagieren: a) P. Romero, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032–5033; b) A. G. Wenzel, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16048–16049.
- [11] a) G. Occhipinti, F. R. Hansen, K. W. Törnroos, V. R. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3331–3334; b) G. Occhipinti, V. Koudriavtsev, K. W. Törnroos, V. R. Jensen, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 11106–11117; c) J. W. Nelson, L. M. Grundy, Y. Dang, Z.-X. Wang, X. Wang, *Organometallics* **2014**, *33*, 4290–4294.
- [12] a) R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10258–10261; b) M. J. Koh, R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1968–1972; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1999–2003; c) R. K. M. Khan, S. Torker, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14337–14340.
- [13] M. Yu, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 215–220; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 217–222.
- [14] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [15] M. B. Herbert, V. M. Marx, R. L. Pederson, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 310–314; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 328–332.
- [16] S. L. Mangold, D. J. O’Leary, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12469–12478.
- [17] B. Quigley, R. H. Grubbs, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 501–506.
- [18] W. Chung, J. S. Carlson, D. K. Bedke, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10052–10055; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10236–10239.
- [19] H. Miyazaki, M. B. Herbert, P. Liu, X. Dong, X. Xu, B. K. Keitz, T. Ung, G. Mkrtumyan, K. N. Houk, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5848–5858.
- [20] J. S. Cannon, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9001–9004; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9171–9174.

Eingegangen am 1. Dezember 2014

Online veröffentlicht am 20. März 2015

Übersetzt von Dr. Christian Belger, Cambridge