

Eisen(III)-katalysierte Carbonyl-Olefin-Ringschlussmetathese

Carlos Saá*

Carbonyl-Olefin-Metathese · Eisenkatalyse · Ketone · Olefine · Oxetane

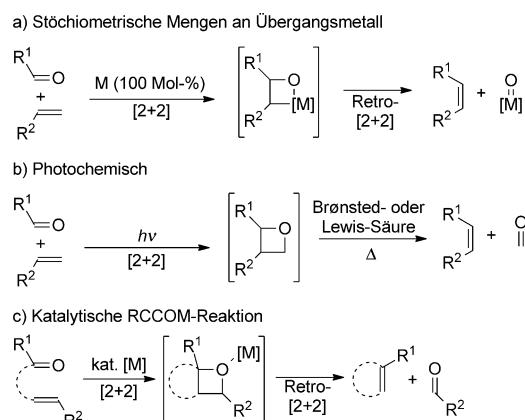
Während die katalytische Olefin-Olefin-Metathese (z.B. Ringschlussmetathese, Kreuzmetathese) als eine der leistungsfähigsten Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen allgemein anerkannt ist,^[1] erhielt die Carbonyl-Olefin-Metathese bisher kaum Beachtung. Ein Hauptgrund, warum die Carbonyl-Olefin-Metathesereaktion in Vergessenheit geriet, war vermutlich der Einsatz stöchiometrischer Mengen an Übergangsmetallen bei gleichzeitiger Bildung von kinetisch inerten Metallocospezies, die eine Regenerierung des aktiven Metallkatalysators ausschließen (Schema 1a).^[2] Eine photoinduzierte [2+2]-Cycloaddition,

ner katalytischen Carbonyl-Olefin-Metathese unter milden Bedingungen ist somit eine große Herausforderung. Hier stellen wir neueste Studien vor, die auf ein mildes, Lewis-Säure-katalysiertes Verfahren zur Carbonyl-Olefin-Ringschlussmetathese (RCCOM) abzielen (Schema 1c).^[4]

Der Entwurf eines effizienten katalytischen RCCOM-Verfahrens durch Schindler und Mitarbeiter sieht die In-situ-Bildung von Oxetanen als reaktive Intermediate vor (Schema 1c).^[4] Gemäß ihrer Hypothese sollten metallhaltige Lewis-Säuren den Carbonylpartner für die Reaktion mit dem Olefin zum Oxetan-Intermediate aktivieren,^[5] ähnlich einer Metallo-Paterno-Büchi-Reaktion.^[6] Die entsprechenden Oxetan-Intermediate gehen bekanntermaßen eine Fragmentierung zu den gewünschten Carbonyl-Olefin-Metatheseprodukten ein^[5] und ermöglichen auf diese Weise eine katalytische Reaktionsführung, wobei nicht, wie bei der stöchiometrischen Carbonyl-Olefin-Metathese, kinetisch inerte Metallocomplexe entstehen. Die Suche nach der optimalen Lewis-Säure führte schließlich zu Eisen(III)-chlorid als überdies noch umweltverträglichem Katalysator.

Aromatische β-Ketoester, die eine angefügte Isoprenylgruppe tragen, waren die ersten Substrate, die zur Optimierung der RCCOM-Reaktion herangezogen wurden. Schindler und Mitarbeiter stellten fest, dass unter den optimierten Bedingungen mit 5 Mol-% FeCl₃ in DCE (0.01M) bei Raumtemperatur aus aromatischen β-Ketoestern, die elektronenschiebende oder elektronenziehende Substituenten an jeder Ringposition tragen, die Carbonyl-Olefin-Metatheseprodukte in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 2). Zur Analyse des Anwendungsbereichs der Reaktion dienten unterschiedliche β-Substitutionsmuster und funktionelle Gruppen, weiterhin Substrate, denen Lewis-basische Substituenten in der β-Position fehlen, Substrate mit quartären Kohlenstoffzentren in der α-Position in linearen oder cyclischen Gruppen sowie Substrate mit verlängerten Homoisoprenyl-Untereinheiten (Schema 2). In allen Fällen entstanden die RCCOM-Produkte in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten.

Als wesentlich empfindlicher zeigte sich die Umsetzung gegenüber dem sterischen (und elektronischen?) Charakter der angefügten Olefineinheit. Während Isoprenyleinheiten die entsprechenden cyclisierten Produkte in nahezu quantitativen Ausbeuten lieferten, ergaben Substrate, die phenylsubstituierte Isoprenyleinheiten oder eine Phenylgruppe anstelle einer Methylgruppe am terminalen Kohlenstoffatom



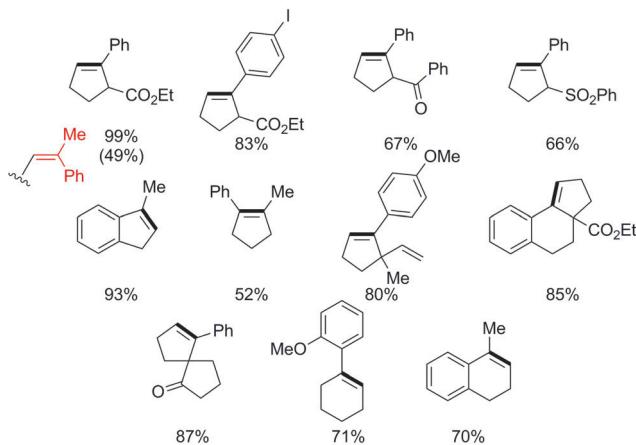
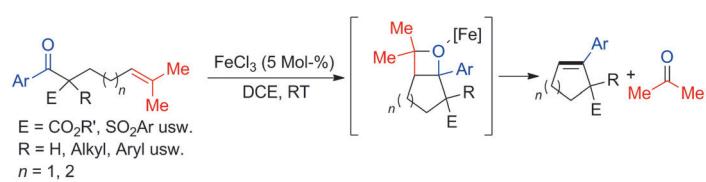
Schema 1. Stöchiometrische und katalytische Carbonyl-Olefin-Metathese.

die Paterno-Büchi-Reaktion,^[3] gefolgt von einer [2+2]-Cycloreversion, ist aufgrund der notwendigen relativ drastischen Reaktionsbedingungen und wegen der konkurrierenden Polymerisationsreaktionen der Reaktionspartner als alternativer Ansatz wenig genutzt (Schema 1b). Die Entwicklung ei-

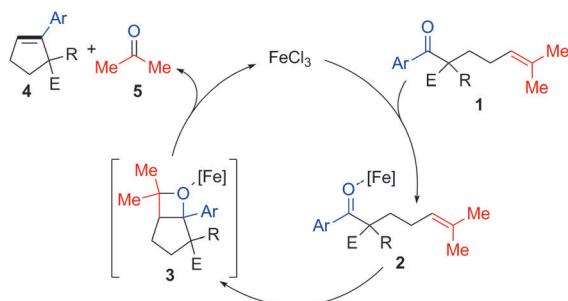
[*] Prof. C. Saá

Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CIQUS) e Dpto. de Química Orgánica Universidade de Santiago de Compostela
15782 Santiago de Compostela (Spanien)
E-Mail: carlos.saa@usc.es

Die ORCID-Identifikationsnummer des Autors dieses Artikels ist angegeben unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606300>.



Schema 2. Anwendungsbereich der Eisen(III)-katalysierten RCCOM. DCE = 1,2-Dichlorethan.



Schema 3. Vorgeschlagener Mechanismus der Eisen(III)-katalysierten RCCOM.

trugen, sowie tetrasubstituierte Olefine und *trans*- und *cis*- β -substituierte Styrole die RCCOM-Produkte in mittleren bis guten Ausbeuten (siehe Schema 2 für eine Auswahl).

Als Hauptmerkmale dieser neuartigen Transformation sind zu nennen, dass 1) unterschiedliche aromatische Substituenten toleriert werden, 2) sterisch gehinderte Olefingruppen die Produktbildung erschweren, 3) Metallenolate zur Produktbildung nicht erforderlich sind, ebenso wie Substrate mit quartären Zentren vollauf brauchbar sind, und dass 4) Aceton als Carbonylbegleitprodukt erzeugt wird (beobachtet durch 1H -NMR-Spektroskopie), welches die Bildung des Oxetan-Schlüsselintermediats unterstützt.

Die Carbonyl-Olefin-Metathese wird dem Vorschlag folge eingeleitet durch eine Koordination des Keto-Olefins

1 an Eisen(III)-chlorid unter Bildung des Addukts **2**, das zwei konzertierte Vorgänge auslöst, und zwar eine [2+2]-Cycloaddition zum Oxetan-Intermediat **3**, gefolgt von einer [2+2]-Cycloreversion, die das Carbonyl-Olefin-Metatheseprodukt **4** und das Carbonylprodukt **5** ergibt (Schema 3). Erfolgslose Abfangexperimente mit Nukleophilen (Alkohole, Essig- oder Benzoesäure) scheinen einen alternativen Reaktionsweg über ein Carbokation-Intermediat auszuschließen. Den vorgeschlagenen konzertierten Mechanismus validierten außerdem Rechnungen mit der ZStruct-Methode,^[7] die präzise Vorhersagen über die Aktivierungsbarrieren und -energien aller Reaktionsschritte lieferten. Eine Berechnung der Barrieren der Eisen(III)-Dissoziation aus **5** und der erneutten Koordination an das Arylketoolefin **1** könnte für das Verständnis des Gesamtprozesses sehr nützlich sein.

Die von Schindler und Mitarbeitern entdeckte Lewis-Säure-katalysierte RCCOM ist eine neue Synthesemethode, die viele wichtige Cycloalkene aus einfachen Ketoolefinen zugänglich machen kann. Wir erwarten, dass dieses Verfahren demnächst auf die intermolekulare Carbonyl-Olefin-Kreuzmetathese und die Synthese wertvoller heterocyclischer Strukturen ausgedehnt und zudem im industriellen Umfeld erkundet wird.

Danksagung

Für ihre finanzielle Unterstützung danke ich der spanischen MINECO (CTQ2014-59015R), der Xunta de Galicia (GRC2014/032), dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (CTQ2014-59015R und GRC2014/032) und dem ORFEO-CINQA network (CTQ2014-51912REDC).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10960–10961
Angew. Chem. **2016**, *128*, 11120–11121

- [1] R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, *Handbook of Metathesis*, Band 1–3, 2. Aufl., Wiley, Hoboken, **2015**.
- [2] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800.
- [3] R. A. Valiulin, A. G. Kutateladze, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3886.
- [4] J. R. Ludwig, P. M. Zimmerman, J. B. Gianino, C. S. Schindler, *Nature* **2016**, *533*, 374.
- [5] J. A. Burkhardt, G. Wuitschik, M. Roger-Evans, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9236.
- [6] A. C. Jackson, B. E. Goldman, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3988.
- [7] P. M. Zimmerman, *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1385; P. M. Zimmerman, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3043.

Eingegangen am 29. Juni 2016
 Online veröffentlicht am 5. August 2016