

Enin-Metathese

Ein Vortrag im Rahmen des Seminars zum
organisch-chemischem Fortgeschrittenen Praktikum
SS 2007

von Marc Timo Gieseler
Hannover, den 11.06.2007

Inhaltsübersicht

1. Einleitung
2. Ringschlussmetathese (RCM)
 - 2.1 Mechanistische Betrachtungen
 - 2.2 *Exo/Endo*- und *E/Z*-Selektivität der RCM
 - 2.3 Einfluss von Ethylen auf die RCM
 - 2.4 Tandem Ringschlussmetathese
 - 2.5 Ringschlussmetathese in der Synthese
3. Enin-Kreuzmetathese (CM)
 - 3.1 Regio- und Stereoselektivität der CM
4. Enin-Metathese in der Naturstoffsynthese
 - 4.1 Zur Synthese von (-)-Stemoamid
5. Literatur

1. Einleitung

Die Metathese ist eine Reaktion, die bereits seit den 1970er Jahren bekannt ist, aber erst mit der Entdeckung von neuen Ruthenium-Carben Komplexen (Abbildung 1) als Katalysatoren durch Robert H. Grubbs (*California Institute of Technology, Pasadena, USA*) und Richard R. Schrock (*Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA*) in die Synthese Einzug gehalten hat. Zusammen mit Yves Chauvin (*Institut Francais du Pétrole, Rueil-Malmaison, France*), der den Mechanismus der Olefinmetathese aufgeklärt hat, erhielten sie 2005 für ihre Entdeckungen den Nobelpreis in Chemie. Allein diese Tatsache zeigt, dass das Thema von höchster Aktualität ist.

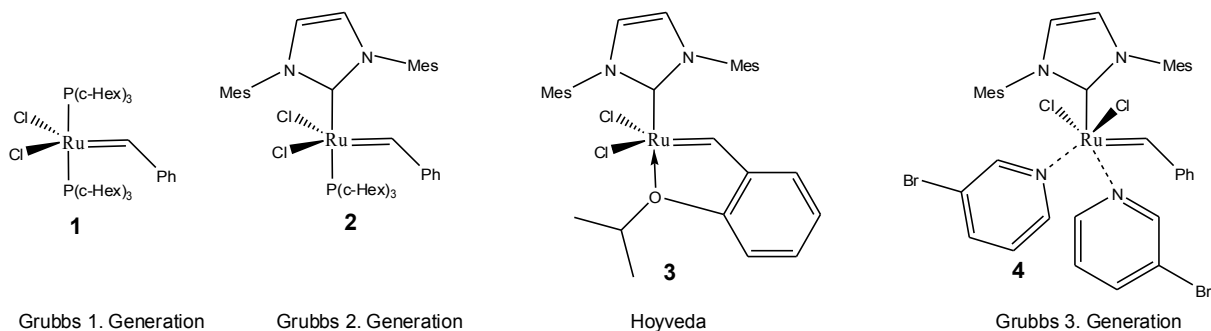


Abbildung 1: Verschiedene Metathese Katalysatoren

Man unterscheidet drei verschiedene Arten der Metathese: Dien Metathese (zwischen zwei Alkenen), Diin Metathese (zwischen zwei Alkinen) und die Enin Metathese (zwischen einem Alken und einem Alkin), wobei sich dieser Vortrag mit Letzterer befasst. Bei der Enin-Metathese kann wiederum unterschieden werden zwischen der intermolekularen Kreuzmetathese (CM) und der intramolekularen Ringschluss Metathese (RCM). Gemeinsam ist beiden die Erzeugung eines 1,3-Diens als Produkt, welches zum Beispiel für Diels-Alder Reaktionen weiterverwendet werden kann. Während der Reaktion werden zwei neue Doppelbindungen geknüpft, während die ursprüngliche Dreifachbindung zu einer Einfachbindung reduziert wird. Die Bildung dieses konjugierten Diens, das für eine Rückreaktion nicht mehr zur Verfügung steht, ist die treibende Kraft der Reaktion – im Unterschied zur Dien Metathese, bei der die treibende Kraft das Freiwerden von Ethylen ist. Die Enin Metathese eignet sich hervorragend um Kaskaden-Reaktionen durchzuführen, denn der Ru-Carben Komplex bleibt, im Unterschied zu allen anderen Metathese-Reaktionen, nach dem Cycloreversionsschritt an das Vinylalkylden **5** gebunden. (Schema 1)



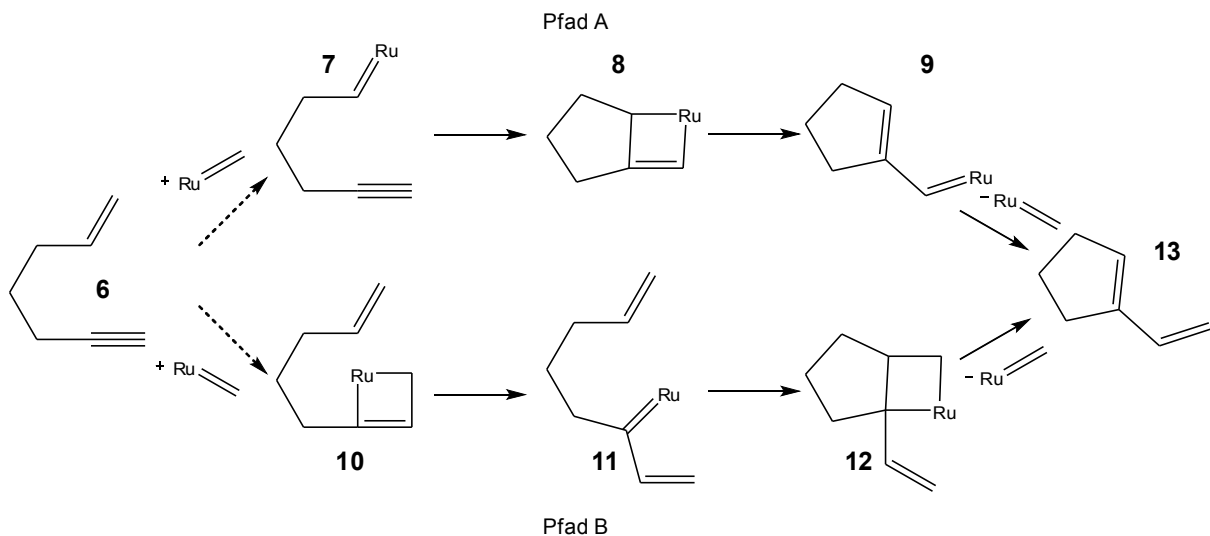
Schema 1: Cycloadditions- und Cycloreversionsschritt der Enin Metathese

Es gibt jedoch auch Nachteile. So treten sowohl Probleme bei der Stereo- als auch bei der Regioselektivität auf, welche in den folgenden Abschnitten im Einzelnen beschrieben werden.

2. Ringschlussmetathese (RCM)

2.1 Mechanistische Betrachtungen

Die intramolekulare Metathese zwischen einem Alken und einem Alkin führt zur Bildung eines Ringes mit einer 1,3-Dien Einheit. Um diese Reaktion zu verstehen, empfiehlt es sich, zunächst einen Blick auf den Mechanismus zu werfen. Dabei stellt sich zunächst einmal die Frage, ob zuerst die Dreifachbindung oder zuerst die Doppelbindung mit dem Ru-Carben Komplex reagiert. Erstaunlicherweise führen die beiden möglichen Pfade zum selben Produkt. (Schema 2)



Schema 2: Mechanistische Möglichkeiten der RCM

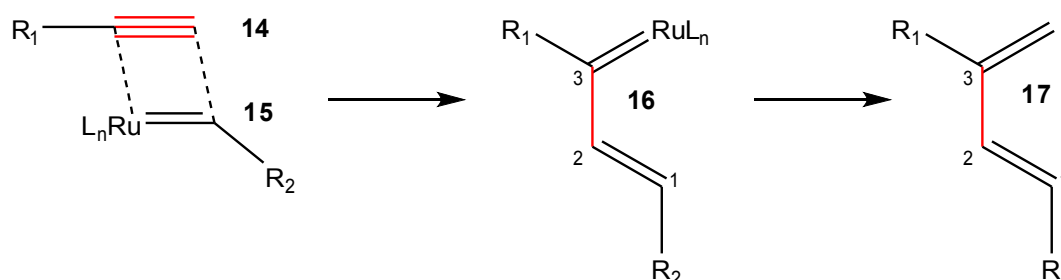
Pfad A beginnt mit der Reaktion des Ru-Carben Komplexes mit dem Alken in **6**. Das gebildete Alkyliden **7** geht dann eine [2+2]-Cycloaddition mit dem Alkin ein und bildet eine Ru-Cyclobuten Einheit in **8**, welche eine Cycloreversion betreibt und ein Vinyl-Alkyliden **9** bildet. Dieses geht letztlich eine Dien-Metathese mit dem terminalen Alken eines anderen Moleküls ein, bei der eine Methyliden-Einheit übertragen wird, um das Produkt **13** zu bilden.

Pfad B beschreibt den Mechanismus, wie er aussähe, würde zunächst das Alkin in **6** mit dem Ru-Carben Komplex reagieren. Hier erfolgt zunächst die Bildung der Ru-Cyclobuten Einheit in **10**, um anschließend den Ringschluss durch eine intramolekulare Dien-Metathese zu verursachen (**11-13**).

Um zu klären, welcher dieser beiden Pfade wirklich durchlaufen wird, wurden NMR-Experimente mit den Reaktionsgemischen durchgeführt. Diese lassen vermuten, dass Pfad A den tatsächlichen Mechanismus darstellt, obwohl ein abschließender Beweis noch nicht erbracht werden konnte.

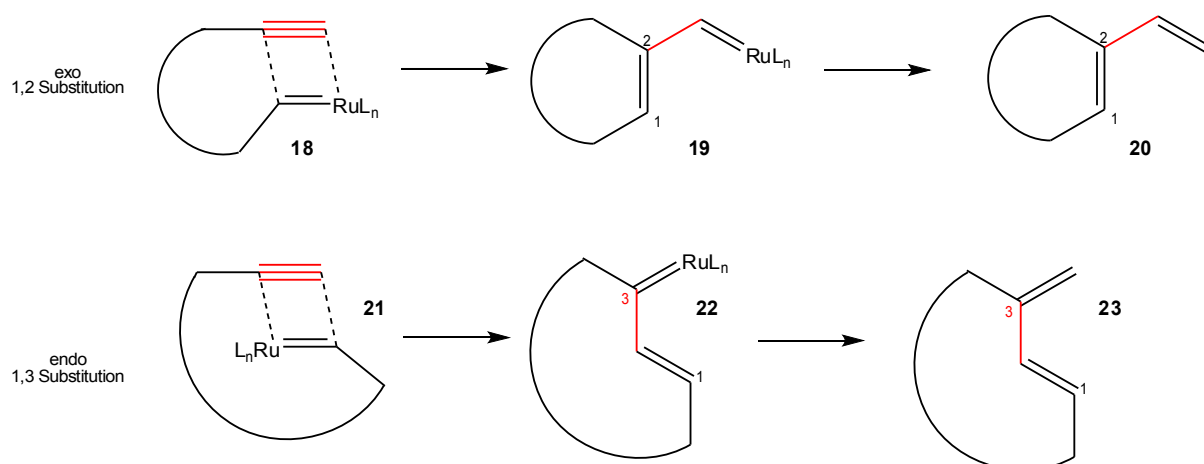
2.2 *Exo/Endo*- und *E/Z*-Selektivität der RCM

Bei der intermolekularen Enin-Metathese zwischen einem terminalen Alken und einem terminalen Alkin addiert sich das Alkylden-Intermediat **15** immer so an das Alkin **14**, dass das Ruthenium-Atom mit dem höher substituierten Kohlenstoffatom verbunden wird (**16**) und als Produkt dieser Reaktion ein 1,3-disubstituiertes 1,3-Dien **17** auftritt. Die Ursprüngliche Dreifachbindung wird dabei zu einer Einfachbindung reduziert.



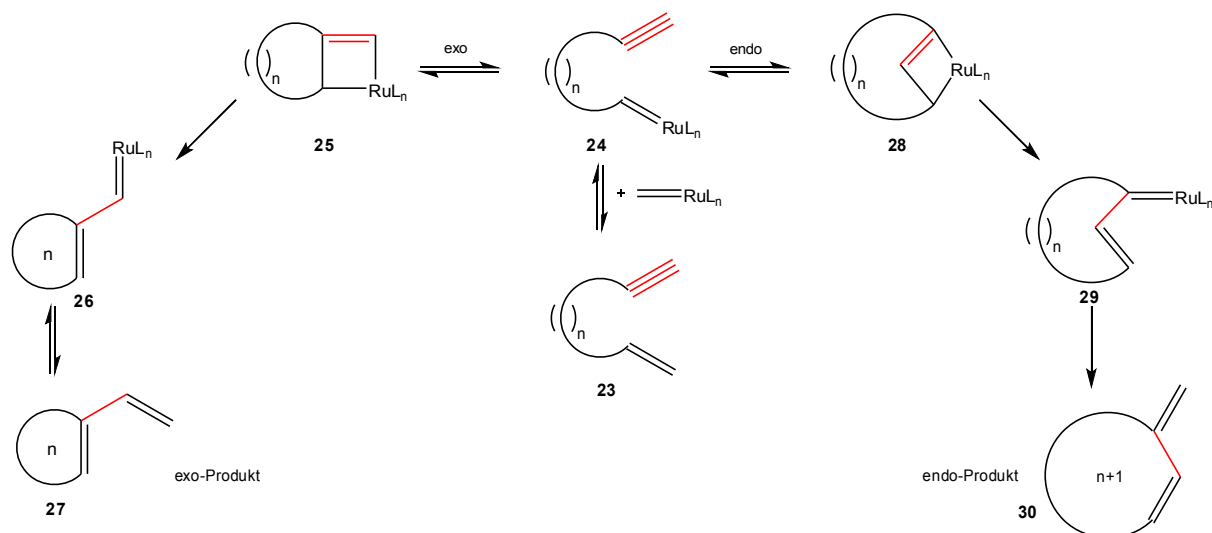
Schema 3: 1,3-Substitution bei der Kreuzmetathese

Die *Exo/Endo*-Selektivität bei der Ringschlussmetathese tritt auf, da sich das Alkylden-Intermediat (18 bzw. 21) in zwei unterschiedlichen Ausrichtungen an die Alkin-Einheit addieren kann, was entweder zu einem 1,2- oder 1,3-disubstituierten Dien (20 bzw. 23) führt. Die Bezeichnung *exo/endo* bezieht sich auf die Lage der Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindung, die aus der Dreifachbindung des Edukts entsteht, relativ zum Ring. Befindet sich diese C-C Bindung außerhalb des Rings spricht man vom *exo*-Produkt (20), befindet sie sich innerhalb vom *endo*-Produkt (23). Das *endo*-Produkt besitzt im Vergleich zum *exo*-Produkt folglich einen um ein Kohlenstoffatom größeren Ring.



Schema 4: Definition der *exo/endo* Selektivität

Während der Ringschluss von großen Cyclen mit elf oder mehr Gliedern das *endo*-Produkt ergibt, ergibt der Ringschluss von kleineren Ringen das *exo*-Produkt.^[1] Dies lässt sich am besten verstehen, wenn man den Mechanismus betrachtet.

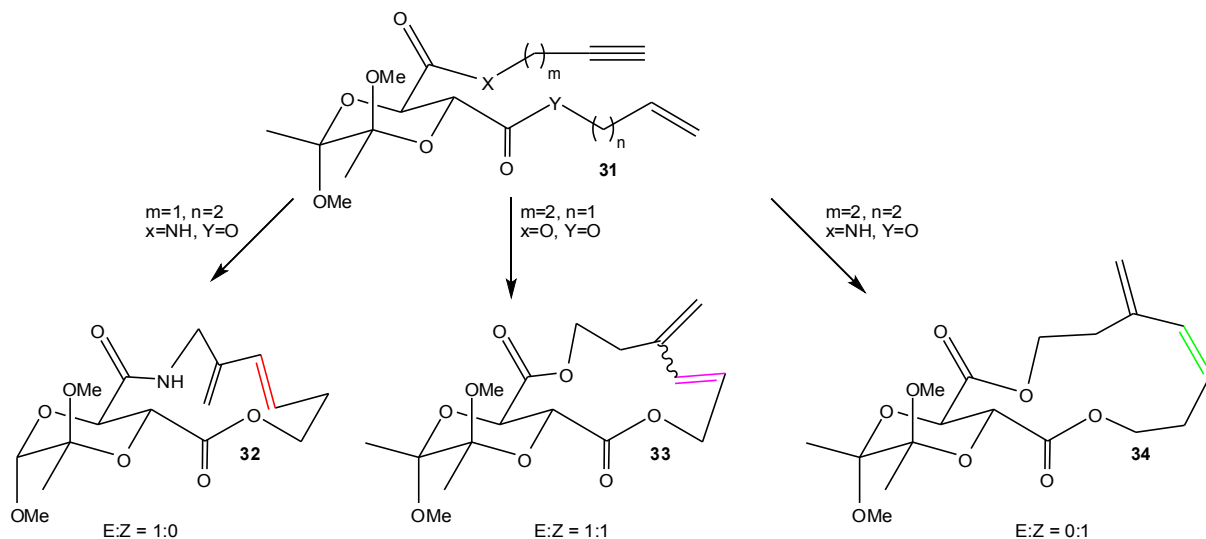


Schema 5: Mechanismen der *exo*- und *endo*-Ringschlüsse

Die Atomkette, die Alken und Alkin verbindet, bezeichnet man als „tether“ (engl.: Leine). Ist der tether kurz, so verhindert er die typische Regiochemie des Angriffs durch die hohe Ringspannung, die im bicyclischen Intermediat **28** auftreten würde, und es wird das *exo*-Produkt **27** gebildet. Bei großen Ringen jedoch ist diese Ringspannung vernachlässigbar und die Reaktion folgt der natürlichen Regiochemie, wie sie für die Kreuzmetathese beschrieben wurde. Dies führt zum *endo*-Produkt **30**. Diese Beobachtung kann als Beweis dafür geltend gemacht werden, dass der postulierte Mechanismus der RCM tatsächlich über Pfad A (Schema 2) verläuft, denn

die *exo/endo*-Spezifität in Abhängigkeit von der Ringgröße kann mit Pfad B nur schwer erklärt werden.

Die *E/Z* Selektivität der im Ring liegenden Doppelbindung variiert bei der RCM von völliger Selektivität bis hin zu 1:1 Gemischen der Isomere.^[1] Sie hängt nicht allein von der Ringgröße, sondern auch von anderen Faktoren, wie zum Beispiel unterschiedlichen Heteroatomen im Ring ab.



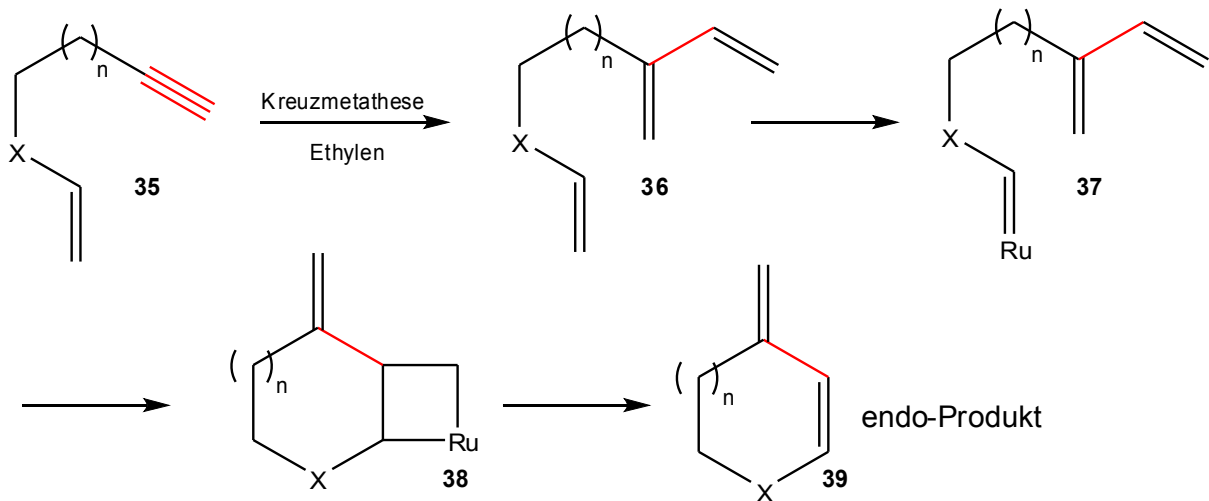
Schema 6: Einflüsse auf die *E/Z* Selektivität bei der RCM von Wein säurederivaten

2.3 Einfluss von Ethylen auf die RCM

Führt man eine Enin-Ringschlussmetathese unter einer Ethylen Atmosphäre durch, so wurde beobachtet, dass sich die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeuten drastisch erhöhen. Ohne die Anwesenheit von Ethylen ist der letzte Schritt der Enin-Metathese, die intermolekulare Reaktion des vinyl-substituierten Ru-Carben Komplexes **5** mit einem terminalen Alken gehemmt und verläuft nur langsam. Durch die Anwesenheit von Ethylen im großen Überschuss wird die Übertragung einer Methylen-Einheit auf das Vinyl-Alkyliden-Intermediat beschleunigt und der Katalysator sozusagen „reaktiviert“.

Ethylen hat auch Einfluss auf die *exo/endo*-Selektivität bei der Bildung von mittelgroßen Ringen mit 9-11 Gliedern, die für gewöhnlich *exo*-selektiv verläuft.^[1] Durch Verwendung einer Ethylen Atmosphäre jedoch kehrt sich diese Selektivität um und es wird bevorzugt das *endo*-Produkt **39** gebildet. Durch den großen Überschuss an Ethylen gewinnt die Kreuzmetathese zwischen Ethylen und dem Alkin, welche als Konkurrenzreaktion zur relativ langsamen Ringschlussmetathese auftritt, die

überhand und bildet intermediär ein Trien **36**, das dann in einer Dien-Ringschlussmetathese das *endo*-Produkt **39** bildet.

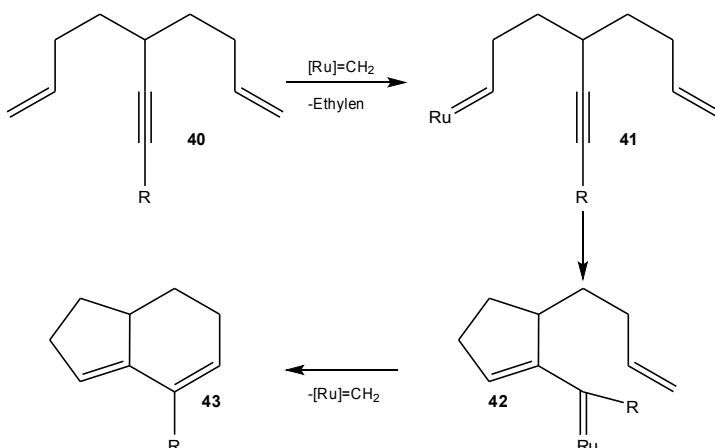


Schema 7: Endo-selektiver Ringschluss von Mittelgroßen Ringen unter Ethylen Atmosphäre

Ethylen hat auch Einfluss auf die *E/Z*-Selektivität der RCM. Führt man die Reaktionen aus Schema 6 unter einer Ethylen-Atmosphäre durch, so werden ausschließlich die thermodynamisch günstigeren *E*-Isomere gebildet.^[1] Diese werden gebildet, da der letzte Schritt, eine Dien-Ringschlussmetathese reversibel ist und somit unter thermodynamischer Reaktionskontrolle das thermodynamisch günstigere Isomer gebildet wird.

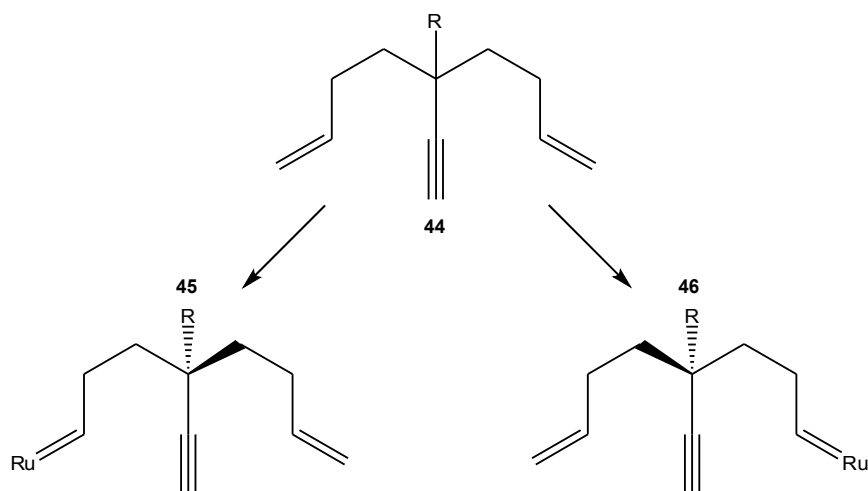
2.4 Tandem Ringschlussmetathese

Bei einer Tandem Metathese reagiert das bei der Enin-Metathese entstehende Vinyl-Alkyden **42** nicht intermolekular mit Ethylen oder einem anderen terminalen Alken, sondern intramolekular mit einer weiteren Alkeneinheit. Dies setzt voraus, dass das Edukt **40** über mindestens zwei Alken- und eine Alkin Einheit verfügt.



Schema 8: Einfaches Beispiel einer Tandem-Enin-Ringschlussmetathese

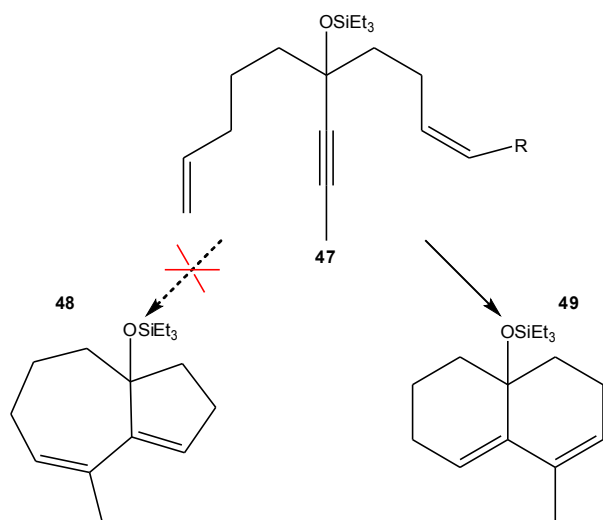
Der erste Schritt, die Addition des Ru-Katalysators ist hierbei kritisch, denn er desymmetrisiert das Molekül und erzeugt zwei Enantiomere (45 und 46), je nachdem an welche Alken-Einheit der Katalysator zuerst addiert.



Schema 9: Desymmetrisierung des Moleküls

Enthält das Molekül zwei terminale Alkene, so werden die isomeren Ringsysteme zu gleichen Teilen gebildet.

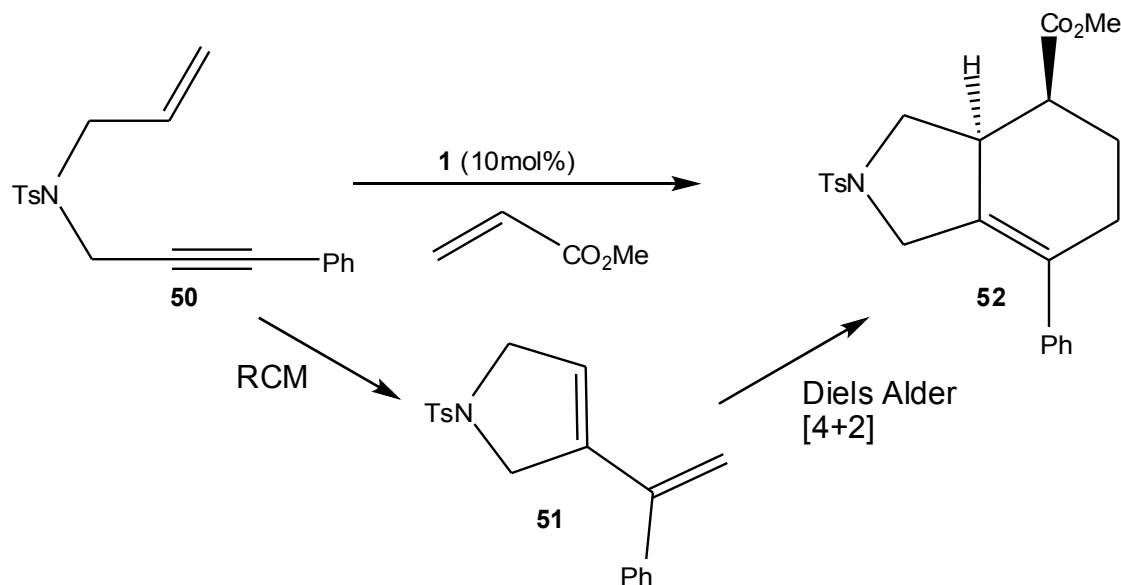
Die Differenzierung der beiden Alken-Einheiten kann dadurch erfolgen, indem eines der Alkene nicht terminal sondern intern vorliegt. Terminale Alkene reagieren schneller mit dem Katalysator als interne, was dazu führt, dass ein Isomer bevorzugt gebildet wird. Diese sterische Hinderung eines Alkens kann sich auch zu Nutzen gemacht werden, wenn das Substrat nicht symmetrisch ist und die beiden Alkenteiler unterschiedlich lang sind. Bei Verwendung zweier terminaler Alkene würde die Tandem Metathese zu vollkommen unterschiedlichen Ringsystemen führen (48 und 49).



Schema 10: Differenzierung der Alkene durch unterschiedliche Substitution

2.5 Ringschlussmetathese in der Synthese

Wie bereits erwähnt können die durch die Enin-Metathese erhaltenen 1,3-Diene in einer Diels-Alder-Cycloaddition weiterverarbeitet werden. Dies wird in der Synthese ausgenutzt um Moleküle mit mehr als einem Ring herzustellen.

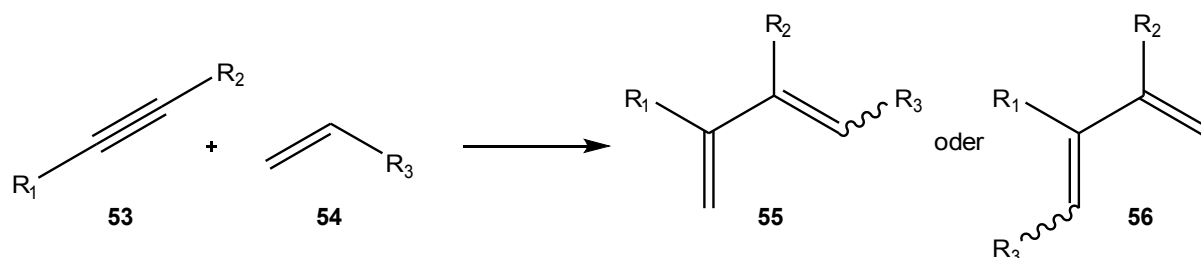


Schema 11: Kaskade von RCM und Diels-Alder Cycloaddition

3. Enin-Kreuzmetathese (CM)

3.1 Regio- und Stereoselektivität der CM

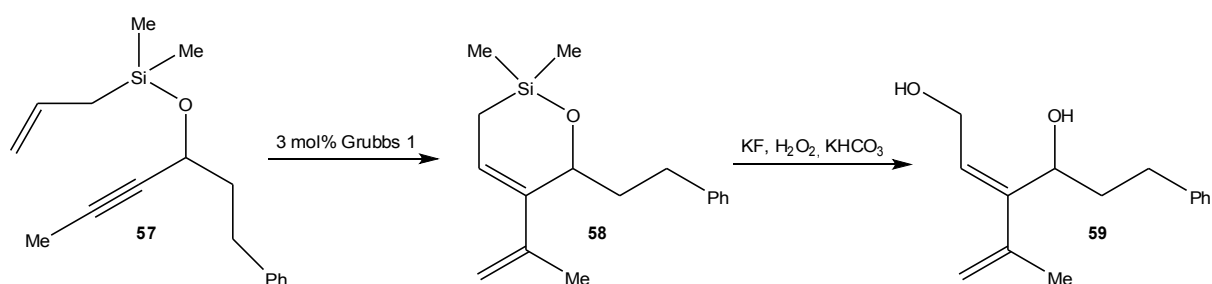
Die intermolekulare Enin-Metathese von Alkinen und Alkenen besitzt eine niedrige Regio- und Stereoselektivität. Die Reaktion eines komplizierten internen Alkens mit einem internen Alkin ergibt eine große Produktvielfalt, weshalb die CM auf die Reaktion eines terminalen Alkens und eines terminalen Alkins, bzw. eines internen Alkins und Ethylen limitiert bleibt.



Schema 12: Regio- und Stereoselektivitätsprobleme bei der Reaktion komplizierterer Substrate

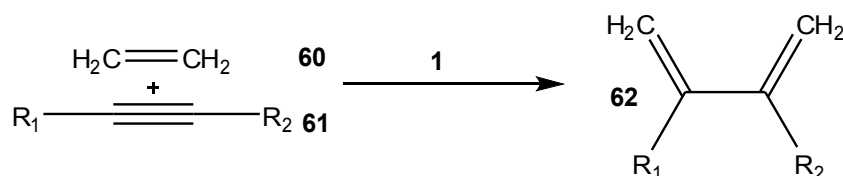
Wie bereits in Schema 3 gezeigt, erfolgt die Bildung des Ru-Cyclobuten Intermediats immer so, dass das Ru-Atom mit dem höher Substituierten Kohlenstoffatom verbunden wird und so das 1,3-Substitutionsmuster entsteht.

Um sich die höhere Stereo- und Regioselektivität der Ringschlussmetathese zu Nutzen zu machen, wurden Substrate entwickelt, in denen das Alken mittels eines Silicium-tethers mit dem Alkin verbunden (57) ist. Bei der stattfindenden Reaktion handelt es sich also eigentlich um eine RCM; der entstandene Ring (58) kann allerdings nach vollendeter Reaktion einfach wieder oxidativ geöffnet werden. Man kann so, über einem kleinen Umweg, zum gewünschten Kreuzmetathese Produkt gelangen.



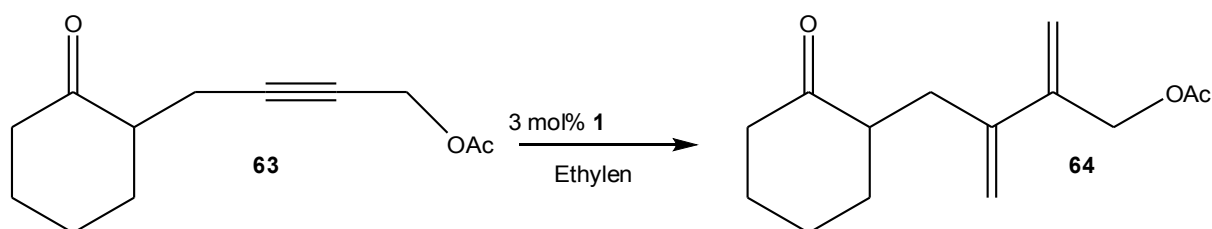
Schema 13: Si-getetherte RCM mit anschließender Ringöffnung

Wie bereits erwähnt besteht auch die Möglichkeit der Umsetzung interner Alkine **61** mit Ethylen **60**. Diese Reaktion erzeugt ein 2,3-disubstituiertes Dien **62**, welches über zwei terminale Alkene verfügt und folglich von der mangelhaften *E/Z*-Selektivität der CM nicht betroffen ist.



Schema 14: Reaktion eines internen Alkins mit Ethylen

Auf diese Weise können auf den ersten Blick kompliziert erscheinende Moleküle auf einfache Art und Weise aufgebaut werden.



Schema 15: Beispiel der Reaktion eines komplizierten Alkins mit Ethylen

4. Enin-Metathese in der Naturstoffsynthese

4.1 Zur Synthese von (-)-Stemoamid

1996 wurde die Totalsynthese von (-)-Stemoamid veröffentlicht, und war somit eine der ersten Synthesen eines Naturstoffs, dessen Schlüsselschritt eine Enin-Metathese umfasste. Bei (-)-Stemoamid handelt es sich um ein insektentötendes Alkaloid.

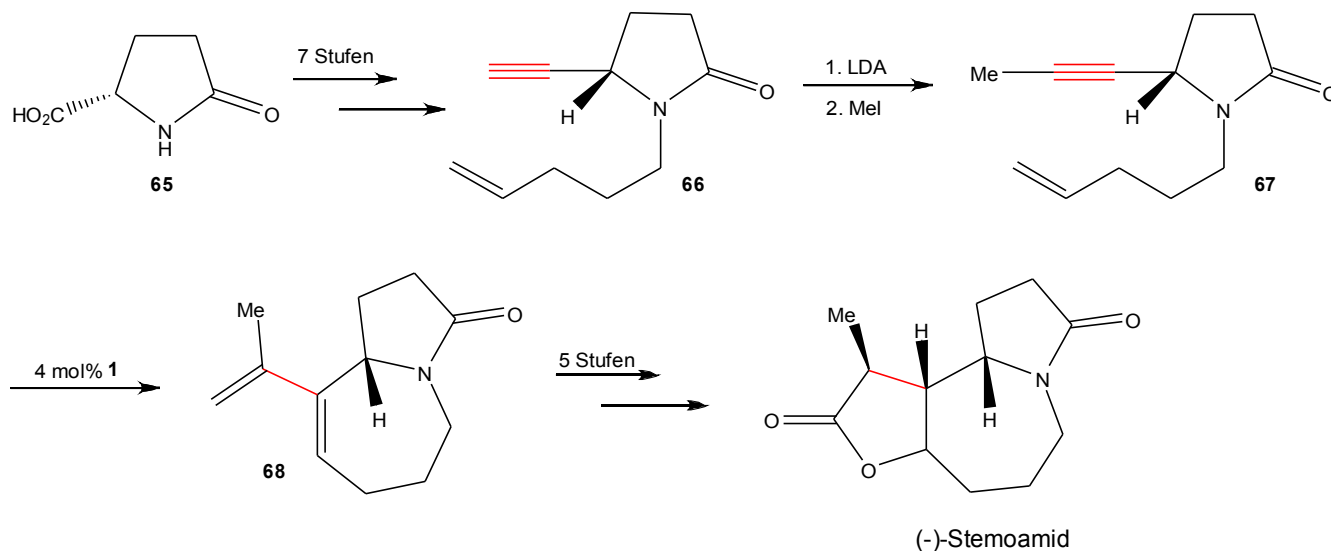


Abbildung 16: Enin-Metathese in der Totalsynthese von (-)-Stemoamid

5. Literatur

- [1] Hansen, E. C.; Daesung, L.; *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 509-519.
- [2] Montgomery, J. I.; *Ruthenium Catalyzed Enyne Metathesis*, **2001**.
- [3] Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C.; *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 55-66.
- [4] Diver, S. T.; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2006**, *254*, 29-42.
- [5] Diver, S. T.; Giessert, A. J.; *Chem. Rev.*, **2004**, 1317-1382.
- [6] Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K.C.; Rahaman, H.; Roy, B.; *Tetrahedron*, **2007**, 3919-3952.