

Katalytische Ringschluß-Metathese: ein neues, leistungsfähiges Konzept zur C-C-Verknüpfung in der Organischen Synthese

Hans-Günther Schmalz*

Einleitung

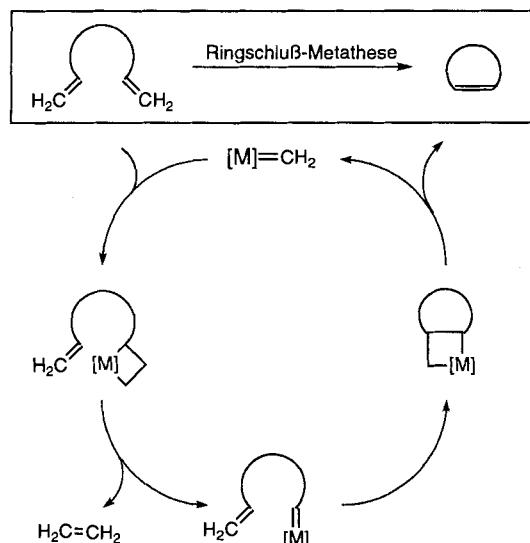
Vor dem Hintergrund einer rasch wachsenden Menschheit und dem damit einhergehenden steigenden Bedarf an organischen Syntheseprodukten ist die Entwicklung effizienter und selektiver Synthesemethoden sowohl aus ökonomischer als auch aus ökologischer Sicht eine der dringlichsten Aufgaben der Wissenschaft Chemie. Übergangsmetallvermittelte Reaktionen und insbesondere übergangsmetallkatalysierte C-C-Verknüpfungen verfügen hier über ein großes und bislang recht wenig genutztes Potential^[1].

Eine aus Sicht der Organischen Synthese hochinteressante Reaktion ist die Olefinmetathese, d.h. der metallkatalysierte Austausch der Alkylidengruppen zweier Olefine^[2]. Dieses zuvor fast ausschließlich in der Polymerchemie und vor allem für die ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP) genutzte Reaktionsprinzip^[3] hat sich in jüngster Zeit auch bei der Herstellung niedermolekularer Verbindungen vielfach bewährt – speziell bei Cyclisierungsreaktionen des in Schema 1 skizzierten

Typs^[4]. Man nimmt an, daß Alkylidenkomplexe $[M]=CH_2$ als katalytisch aktive Spezies fungieren und daß die Reaktionen nach dem in Schema 1 skizzierten Mechanismus (über Metalla-cyclobutan-Zwischenstufen) ablaufen. Setzt man 1,(ω -1)-Diolefinen als Substrate ein, so entsteht Ethylen als einziges stöchiometrisches Nebenprodukt – es handelt sich also um Reaktionen, die durchaus als „atomökonomisch“^[5] zu bezeichnen sind.

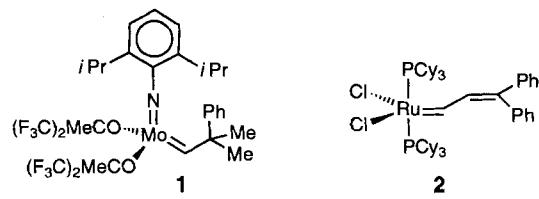
Cyclisierungen via Olefinmetathese

Frühe Arbeiten^[6], so auch ein Bericht von D. Villemain^[6a] aus dem Jahre 1980 über die Herstellung einer Exaltolid-Vorstufe durch WCl_6/Me_4Sn -katalysierte Metathese-Cyclisierung^[6], blieben weitgehend unbeachtet. Erst Anfang der neunziger Jahre kam mit der Entdeckung definierter und hochaktiver Metathese-Katalysatoren, die zudem eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen, Bewegung in die Ringschluß-Metathesechemie. Im Jahre 1992 erschienen zwei Schlüsselarbeiten aus dem Arbeitskreis von R. H. Grubbs^[7], die den Beginn einer intensiven und bis heute anhaltenden Forschungsaktivität auf diesem Gebiet markieren. Wurde anfangs zumeist der von R. R. Schrock entwickelte Molybdänkomplex **1**^[8] eingesetzt, so erfreut sich mittlerweile der gut zugängliche, wesentlich luftstabilere und leichter handhabbare Rutheniumkomplex **2** ($Cy = Cyclohexyl$)^[9] einer mindestens ebenso großen Beliebt-

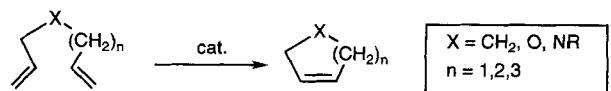


Schema 1. Der Mechanismus von Cyclisierungen via Olefinmetathese.

* Prof. Dr. H.-G. Schmalz
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin
Telefax: Int. + 30/314-22429



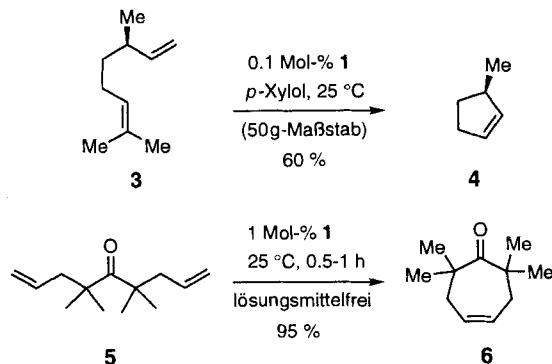
heit. Mit diesen Katalysatoren gelingt nicht nur der Aufbau von Cyclopenten- und Cyclohexenderivaten^[10–12], auch fünf-, sechs- und siebengliedrige (zum Teil hochfunktionalisierte) Heterocyclen (Schema 2) lassen sich oftmals in hervorragenden Ausbeuten herstellen^[7, 13–15].



Schema 2. Heterocyclensynthese via Olefinmetathese. cat = 1 oder **2**.

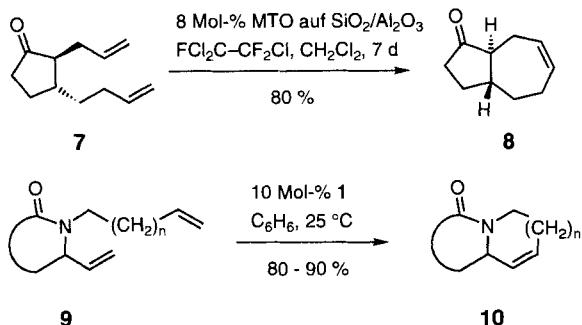
HIGHLIGHTS

Die zum Teil außerordentliche Effizienz der Ringschluß-Metathese zeigt sich in den in Schema 3 angeführten Beispielen. So läßt sich mit Hilfe des Katalysators **1** aus β -Citronellen **3** einfach (optisch aktives) Methylcyclopenten **4** gewinnen, das anderweitig nur äußerst schwierig zugänglich ist und das unter anderem als Baustein für die Herstellung von Hauptketten-chiralen Polymeren durch ROMP von Interesse ist^[12]. Wirklich bemerkenswert ist die lösungsmittelfreie Cyclisierung des Dien **5** zum Cyloheptenon **6**^[16]. In diesem Fall scheint die konformative Präorganisation des Substrats eine entscheidende Rolle zu spielen, da das Methylgruppen-freie Analogon von **5** unter den gleichen Bedingungen polymerisiert – ein schönes Beispiel für den Thorpe-Ingold-Effekt.



Schema 3.

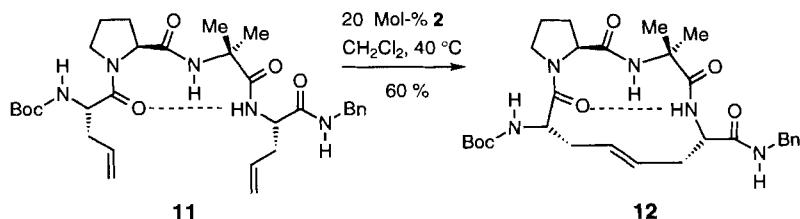
Auch kondensierte Ringsysteme lassen sich durch Metathese aufbauen, wie die in Schema 4 gezeigten Transformationen belegen. Für die Herstellung von teilhydrierten Azulenen (z.B. **7** → **8**)^[17] wurde Methylrheniumtrioxid (MTO)^[18] eingesetzt. Allerdings scheint dieser Katalysator weniger aktiv als **1** und **2** zu sein und eine geringere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufzuweisen. Mit Hilfe von **1** wurde die Synthese kondensierter Stickstoffheterocyclen (**9** → **10**) bewerkstelligt^[19] und somit ein neuer Zugang zu den Ringgerüsten biologisch wirksamer Alkaloide eröffnet.

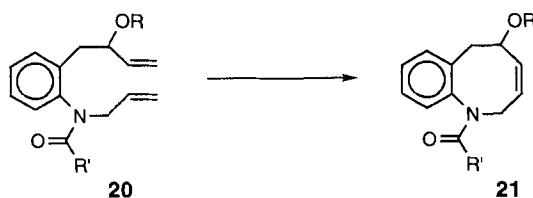


Schema 4.

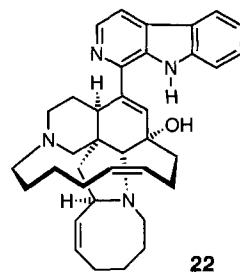
Auch achtgliedrige Ringe lassen sich durch Metathese schließen, aber nur wenn eine gewisse strukturelle Präorganisation des Substrats gegeben ist^[20]. S. J. Miller und R. H. Grubbs berichten in einer kürzlich erschienenen Arbeit von der Synthese cyclischer Peptide, die nicht zuletzt auch die Toleranz des Ru-

Katalysators **2** gegenüber NH-Gruppen demonstriert^[20b]. Besonders bemerkenswert ist die in Schema 5 dargestellte einfache Transformation des konformativ vorgeformten Substrats **11** in den 14gliedrigen Makrocyclus **12** (mit einer β -Turn-artigen Struktur).

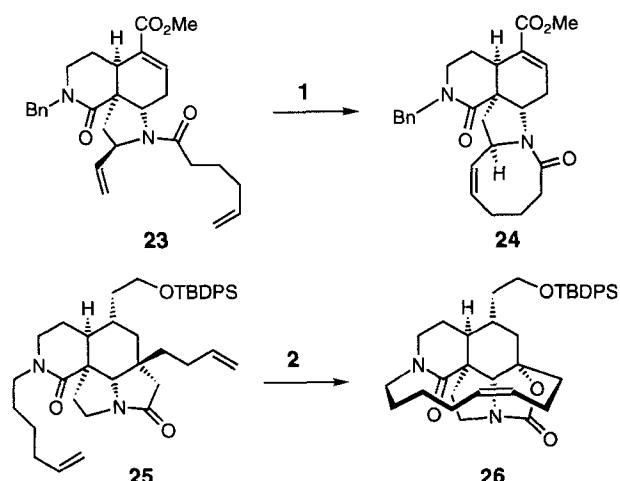




Bewährt haben sich Metathese-Cyclisierungen auch im Zusammenhang mit geplanten Synthesen von Manzamin A **22**, einem vielversprechenden Antitumor-Alkaloid, dessen ungewöhnliche Struktur eine besondere Herausforderung für Synthetiker darstellt. So nutzten S. F. Martin et al.^[25] die Metathese zum Aufbau des achtgliedrigen Rings (23 → 24), und U. K. Pandit und Mitarbeiter^[26] zeigten, daß sich sogar der makrocyclische Ring (Ru-katalysiert) schließen läßt (25 → 26, TBDS = *t*BuPr₂Si).

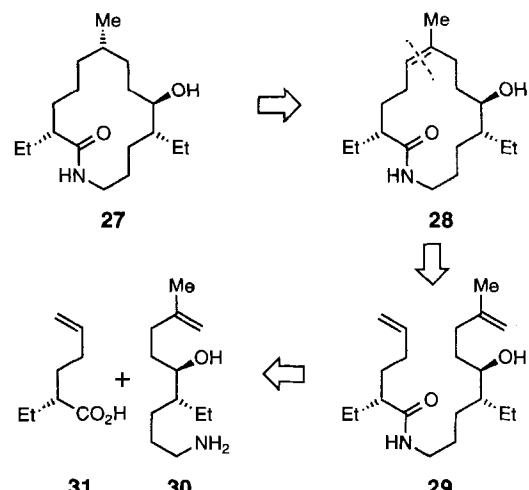


Hier offenbart sich die Leistungskraft der Metathesechemie bei der Lösung schwierigster Probleme in der Synthesechemie.



Totalsynthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons

Kürzlich berichteten A. H. Hoveyda und Mitarbeiter^[27] von einer bemerkenswerten Totalsynthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons **27**, bei der eine Metathese-Cyclisierung zum Aufbau eines zwölfgliedrigen Ringes herangezogen wurde. Bei Fluvirucin B₁ (auch als Sch 38516 bezeichnet) handelt es sich um ein natürlich vorkommendes Makrolactam-Glycosid mit interessanten antifungalen und antiviralen Eigenschaften. Hoveyda et al. führten das Zielmolekül retrosynthetisch (Schema 6) auf ein offenkettiges Amid vom Typ **29** zurück, das im Metathese-Schlüsselschritt zu einem Olefin (**28**) cyclisiert wird. Im Vergleich zu alternativen Synthesestrategien, bei denen der Makrolactam-Ring durch Bildung der Amidbindung geschlossen würde, ist die Cyclisierungsvorstufe **29** auf sehr einfache und konvergente Weise durch Kupplung des Amins **30** mit der Carbonsäure **31** zugänglich.



Schema 6. Strategie der Fluvirucin-Synthese nach A. H. Hoveyda et al. in retrosynthetischer Darstellung.

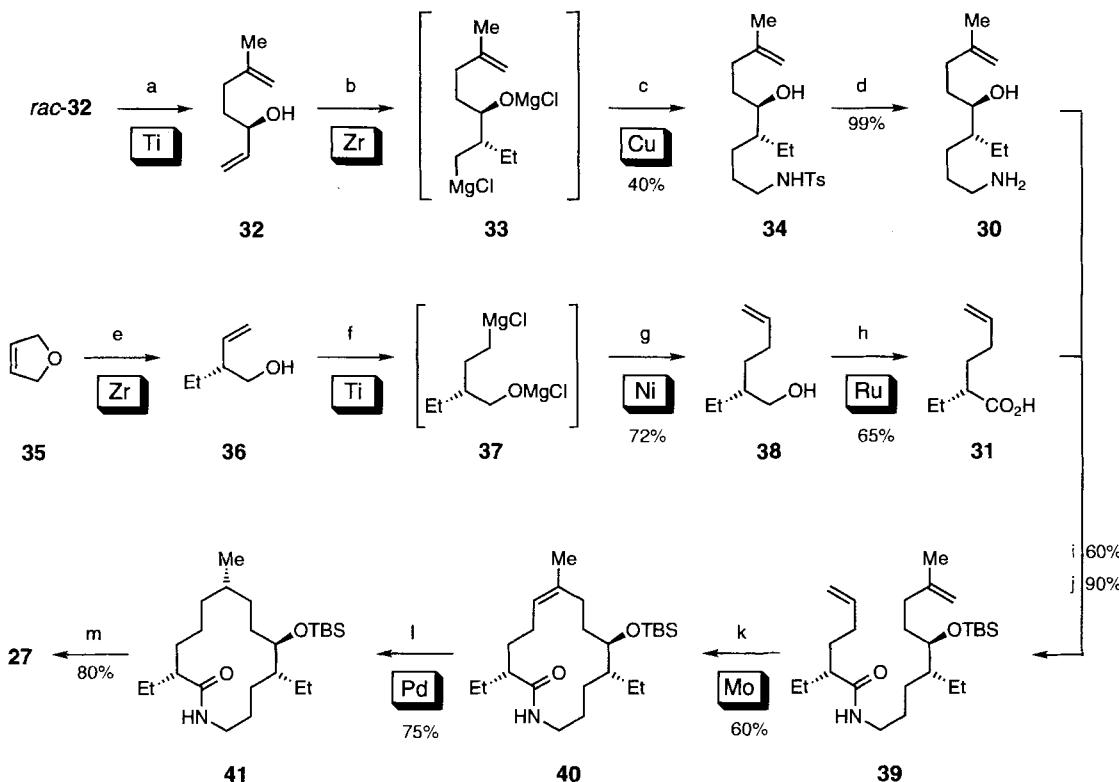
Die Synthese von Hoveyda et al. besticht nicht nur durch ihre klare strategische Konzeption, sondern auch durch die Tatsache, daß ganze Sequenzen übergangsmetallkatalysierter Reaktionen durchlaufen werden (Schema 7). So dient eine Ti-katalysierte kinetische Racematspaltung nach Sharpless der Gewinnung des optisch aktiven Edukts **32**, das regio- und diastereoselektiv durch Zr-katalysierte Carbomagnesierung^[28] umgesetzt wird. Die erhaltene Grignard-Zwischenstufe **33** wird Cu-katalysiert mit *N*-Tosylaziridin gekuppelt (→ **34**). Zur Herstellung des zweiten Teilstücks, der Carbonsäure **31**, wird zunächst aus **35** durch enantioselektive Carbomagnesierung^[28] der Homoallylalkohol **36** erzeugt, der dann durch Ti-katalysierte Hydro-magnesierung (→ **37**) und Ni-katalysierte Kreuzkupplung zu **38** homologisiert und schließlich Ru-katalysiert oxidiert wird.

Auf die Kupplung der beiden Teilstücke **30** und **31** (→ **39**) folgt die entscheidende Metathese-Cyclisierung mit Hilfe des Mo-Katalysators **1**, die nahezu vollständig *Z*-selektiv zum Alken **40** führt. Vor dem Hintergrund der allgemeinen Problematik beim Aufbau 14gliedriger Ringe ist die erreichte Ausbeute von 60 % als bemerkenswert hoch zu bewerten. Zur Komplettierung der Synthese wird **40** (vollkommen diastereoselektiv!) katalytisch hydriert (→ **41**) und schließlich desilyliert.

Insgesamt benötigten Hoveyda et al. nur wenig mehr als zehn Synthesestufen, darunter fünf übergangsmetallkatalysierte C-C-Verknüpfungen sowie vier weitere metallkatalysierte Transformationen. Die Synthese ist kurz, hochselektiv und sollte flexibel genug sein, um die Herstellung einer ganzen Palette von Fluvirucin-Analoga zu ermöglichen. Daß sie fast ohne Schutzgruppen auskommt, liegt daran, daß für die entscheidenden C-C-Verknüpfungen normale (nichtaktivierte) C-C-Doppelbindungen als funktionelle Ankergruppen dienen, die wegen ihrer Stabilität unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht geschützt werden müssen.

Fazit

Es steht wohl außer Frage, daß übergangsmetallvermittelte Reaktionen im allgemeinen und katalytische C-C-Verknüpfungen im besonderen eine immer wichtigere Rolle in der Organischen Synthese spielen werden, und die hier diskutierte katalytische



Schema 7. Synthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons nach A. H. Hoveyda et al. Die in Kästchen gesetzten Elementsymbole kennzeichnen Übergangsmetallkatalysierte Transformationen. Für die Bedingungen der Schritte a – m siehe Lit. [27].

sche Ringschluß-Metathese ist nur eine von mehreren interessanten neuen Methoden. Die Synthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons (siehe Schema 7) kann als Prototyp einer neuen Generation von Totalsynthesen aufgefaßt werden, in der die Vielfalt metallkatalysierter Reaktionen konsequent und mit großem Erfolg genutzt wird. Und obwohl einige der Ausbeuten noch zu wünschen übrig lassen, kommt in dieser Synthese das Potential der Übergangsmetallkatalyse für die Synthese anspruchsvoller Zielmoleküle in einer bislang nur selten erreichten Dichte und Qualität zum Vorschein: ein Meisterstück katalytischer metallorganischer Synthesechemie, das allerdings (wie fast alle der erwähnten Ringschluß-Metathesereaktionen) ohne die Vorarbeiten aus den Laboratorien von R. H. Grubbs und R. R. Schrock nicht zustande gekommen wäre^[29].

Stichworte: Alkyldenkomplexe · Cyclisierungen · Fluvirucin · Katalyse · Metathesereaktionen

- [1] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, 1995.
- [2] a) R. H. Grubbs, S. H. Pine in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, 1991, Kap. 9.3; b) R. R. Schrock, *The Strem Chemiker*, Vol. XIV, Strem Chemicals, Newburyport, MA, 1992, Nr. 1, S. 1–6.
- [3] a) R. H. Grubbs, W. Tunas, *Science* 1989, **243**, 907–915; b) D. J. Brunelle, *Ring-Opening Polymerization, Mechanisms, Catalysis, Structure, Utility*, Hanser, München, 1993.
- [4] Für eine neuere Arbeit zur Herstellung acyclischer niedermolekularer Metatheseprodukte siehe z.B.: W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 5162–5263.
- [5] B. M. Trost, *Angew. Chem.* 1995, **107**, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, **34**, 259–281.
- [6] a) D. Villemin, *Tetrahedron Lett.* 1980, **21**, 1715–1718; b) S. Warwel, H. Kätker, *Synthesis* 1987, 935–937; c) M. F. C. Plugge, J. C. Mol, *Synlett* 1991, 507–508.
- [7] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 5426–5427, 7324–7325.
- [8] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 3875–3886.
- [9] a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 3974–3975; b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *ibid.* 1993, **115**, 9858–9859.
- [10] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 3800–3801.
- [11] N. B. Bespalova, M. A. Bovina, M. B. Sergeeva, V. G. Zaikin, *Russ. Chem. Bull.* 1994, **43**, 1425–1426.
- [12] L. R. Sita, *Macromolecules* 1995, **28**, 656–657.
- [13] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 9856–9857.
- [14] J. P. Morken, M. T. Didiuk, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 3123–3124.
- [15] O. Fujimura, G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 4029–4031.
- [16] M. D. E. Forbes, J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith, Jr., G. R. Schulz, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 10978–10980.
- [17] H. Junga, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 3731–3732.
- [18] a) W. A. Herrmann, W. Wagner, U. N. Flessner, H. Komber, *Angew. Chem. 1991*, **103**, 1704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, **30**, 1636; b) W. A. Herrmann, F. E. Kühn, R. W. Fischer, W. R. Thiel, C. C. Romao, *Inorg. Chem.* 1992, **31**, 4431–4432.
- [19] S. F. Martin, Y. Liao, H.-J. Chen, M. Pätz, M. N. Ramser, *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 6005–6008.
- [20] a) S. J. Miller, S. H. Kim, Z. R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 2108–2109; b) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *ibid.* 1995, **117**, 5855–5856.
- [21] S. H. Kim, N. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 10801–10802.
- [22] a) A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* 1994, 1020–1022; b) S. Watanuki, N. Ochiai, M. Mori, *Organometallics* 1994, **13**, 4129–4130.
- [23] C. M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 1621–1624.
- [24] S. F. Martin, A. S. Wagman, *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 1169–1170.
- [25] S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 691–694.
- [26] a) B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 3191–3194; b) *Pure Appl. Chem.* 1994, **66**, 2131–2134.
- [27] A. F. Hour, Z. M. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, **117**, 2943–2944.
- [28] a) A. F. Hour, M. T. Didiuk, Z. M. Xu, N. R. Horan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 6614–6624; b) für eine Übersicht siehe: H.-G. Schmalz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1994, **42**, 724–729.
- [29] Kürzlich erschien eine weitere kurze Übersicht über die Ringschluß-Olefins-Metathese: U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1995, **43**, 809.