

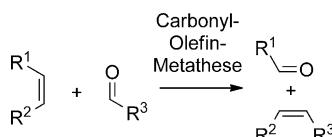
Organokatalytische Carbonyl-Olefin-Metathese

Ai-Lan Lee*

Alkene · Kleinringsysteme · Metathese ·

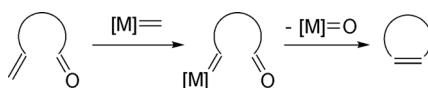
Organokatalyse · Synthesemethoden

Die Metathese von Doppelbindungen wird schon seit langem zur Synthese komplexer Moleküle eingesetzt. Bekannte Beispiele sind die Wittig-Olefinierung zwischen Aldehyden/Ketonen und Phosphoryliden^[1] und die Alkenmetathese.^[2] Eine bislang kaum genutzte Strategie ist dagegen die Metathese zwischen einem Alken und einer Carbonylverbindung (Schema 1).^[3] Der Grund hierfür könnte sein, dass die bis-



Schema 1. Carbonyl-Olefin-Metathese.

herigen Methoden der Carbonyl-Olefin-Metathese nicht sehr praktikabel sind und entweder eine photochemische Promotion^[4] oder stöchiometrische Mengen an Übergangsmetallreagentien^[5] benötigen. In anderen Fällen mussten Ausgangsstoffe eingesetzt werden, die anfällig für kationische Cyclisierung sind.^[6] Fu und Gibbs beschrieben eine elegante sequentielle Olefinmetathese/Carbonylolefinierung mittels Molybdänalkylen, die in einer Carbonyl-Olefin-Metathese resultiert, allerdings benötigt die Reaktion aufgrund der typischen, starken Metall-Oxo-Bindungen stöchiometrische Mengen des Molybdän-Reagens (Schema 2).^[7] Bis zum heu-

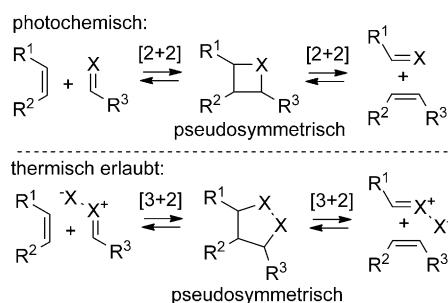


Schema 2. Übergangsmetallmethode.

tigen Tag sind alle übergangsmetallvermittelten Carbonyl-Olefin-Metathesen stöchiometrischer Natur. Die Entwicklung einer katalytischen, thermischen (anstatt photochemischen) und operativ einfachen Methode wäre daher ein großer Durchbruch auf diesem Gebiet.

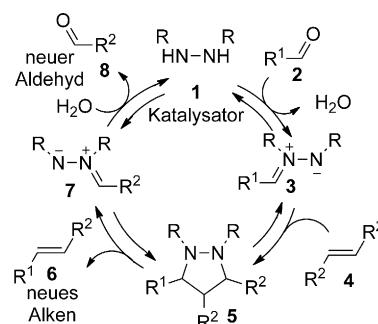
Dieses Highlight beschreibt einen wichtigen Beitrag durch Lambert et al., die eine katalytische und operativ einfache Carbonyl-Olefin-Metathese entwickelt haben.^[8] Der

Schlüssel war die Verwendung einer thermisch erlaubten [3+2]-Reaktion anstatt der herkömmlichen, symmetrieverbotenen [2+2]-Cycloaddition/Cycloreversion (Schema 3).^[9]



Schema 3. [2+2]- und [3+2]-Strategien im Vergleich.

Der Ausgangspunkt war, mit dem Hydrazin **1**^[11] als Katalysator die Azomethinimine **3** in einer 1,3-dipolaren Azomethinimin-Cycloaddition^[10] zu bilden (Schema 4). Eine [3+2]-



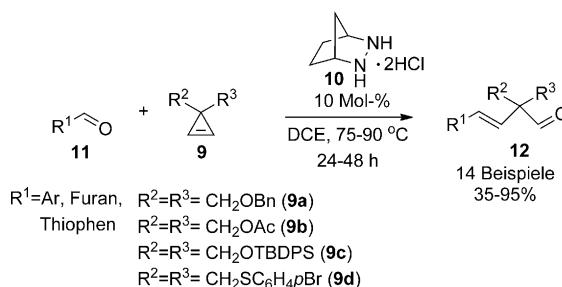
Schema 4. Entwurf der Hydrazin-katalysierten Carbonyl-Olefin-Metathese.

Cycloaddition mit dem Olefin **4** sollte das Cycloaddukt **5** ergeben, das durch Cycloreversion das neue Olefin **6** liefert. Die abschließende Hydrolyse von **7** ergäbe den neuen Aldehyd **8** unter Regenerierung von **1**.

Zur Überprüfung der Strategie wurden die Cyclopropane^[12] **9** als Ausgangsverbindungen gewählt, weil eine Freisetzung der Ringspannung die Reaktion begünstigen sollte (Schema 5). Tests mehrere Hydrazine ergaben das bicyclische Hydrazin-2-HCl **10**^[13] als den bei weitem aktivsten Katalysator. Die Autoren fanden, dass sowohl die bicyclische Struktur als auch die Verwendung des HCl-Salzes für die hohe Akti-

[*] Dr. A.-L. Lee

Institute of Chemical Sciences, Heriot-Watt University
Edinburgh EH14 4AS (Großbritannien)
E-Mail: A.Lee@hw.ac.uk



Schema 5. Substratspektrum der Carbonyl-Olefin-Metathese mit dem Hydrazin **10** als Katalysator. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

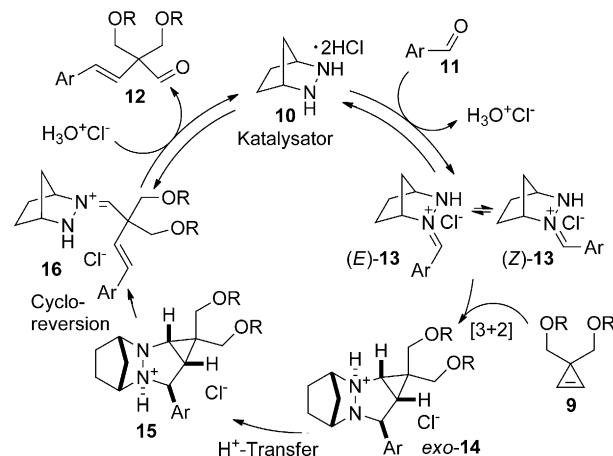
vität von **10** notwendig sind. Mit dem einfachen Hydrazin-katalysator **10** gelang die Carbonyl-Olefin-Metathese verschiedener carbo- und heterocyclischer Aldehyde (**11**) mit zumeist guten bis hervorragenden Ausbeuten (Schema 5).

Die Reaktion zeigte eine inverse Korrelation zwischen dem elektronenreichen Charakter von **11** und der Produktausbeute, was auf eine Zersetzungsfähigkeit elektronenreicher Produkte zurückzuführen sein dürfte. Elektronenarme Aldehyde (**11**) ergaben bessere Ausbeuten, reagierten aber deutlich langsamer, im Einklang mit dem Elektronenbedarf 1,3-dipolarer Cycloadditionen.^[10] Aliphatische Aldehyde erwiesen sich als weniger geeignet für die Carbonyl-Olefin-Metathese, und es entstanden viele unidentifizierte Nebenprodukte. Bezüglich der Cyclopropen-Substrate wurde gefunden, dass symmetrische Cyclopropene mit O- (**9a–9c**) und S-Verknüpfung (**9d**) gut reagieren. Unklar ist, ob die Heteroatomverknüpfung die Reaktion fördert, da keine anderen Substituenten untersucht wurden. Mit Blick auf das Substratspektrum der Cyclopropene (**9**) scheint es noch einiges Potential geben. Zum Beispiel bestünde mit ungleichen Substituenten R^2 und R^3 die Möglichkeit einer asymmetrischen Desymmetrisierung mit Bildung quartärer Kohlenstoffzentren.

Der vorgeschlagene Mechanismus für die organokatalytische Carbonyl-Olefin-Metathese wird in Schema 6 gezeigt. Der Katalysator **10** reagiert mit **11** unter Bildung des Hydrozonium-Ions **13**, das durch [3+2]-Cycloaddition *exo*-**14** ergibt. Protonentransfer und Cycloreversion (Freisetzung von Ringspannung) ergeben **16**, das durch Hydrolyse das Produkt **12** mit gleichzeitiger Regenerierung von **10** liefert. Die hervorragende *E*-Selektivität der Produkte **12** stammt vermutlich aus der Cycloaddition von (*E*)-**13**, die über einen *exo*-Übergangszustand verläuft, der von 3,3-disubstituierten Cyclopropenen aus sterischen Gründen bevorzugt wird.

Um den Mechanismusvorschlag zu untermauern, wurde ein stabiles Perchloratsalz des mutmaßlichen Zwischenprodukts **13**^[14] hergestellt und mit **9a** umgesetzt. Neben dem aus der Carbonyl-Olefin-Metathese erwarteten Produkt **12** wurde auch die Perchlorat-Version des Hydrozonium-Zwischenprodukts **16** im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet, was den vorgeschlagenen Mechanismus stützt.

Zusammenfassend wurde eine katalytische Carbonyl-Olefin-Metathese entwickelt, die über thermisch erlaubte, klassische pericyclische Reaktionen verläuft. Die Reaktion ist



Schema 6. Vorgeschlagener Mechanismus.

operativ simpel und verwendet den einfachen Organokatalysator **10**. Die Entwicklung dieser Synthese ist ein wichtiger Fortschritt, da für solche Reaktionen bisher stöchiometrische Übergangsmetallreagentien oder photochemische Strategien nötig waren. Die größte Einschränkung der neuen Methode ist momentan noch das Substratspektrum der Olefine, denn es wurden nur stark gespannte Cyclopropene getestet. Eine Erweiterung des Substratspektrums wird daher mit Spannung erwartet.

Eingegangen am 25. Januar 2013
Online veröffentlicht am 25. März 2013

- [1] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.
- [2] A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251.
- [3] C. Jossifov, R. Kalinova, A. Demonceau, *Chim. Oggi* **2008**, *26*, 85–87.
- [4] R. A. Valiulin, T. M. Arisco, A. G. Kutateladze, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1319–1332, zit. Lit.
- [5] K. Iyer, J. D. Rainer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12604–12605, zit. Lit.
- [6] A. Soicke, N. Slavov, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2011**, 2487–2490, zit. Lit.
- [7] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800–3801.
- [8] A. K. Griffith, C. M. Vanos, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18581–18584.
- [9] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1593.
- [10] R. Grashey in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 733–814.
- [11] T. Shimizu, Y. Y. Hayashi, M. Miki, K. Teramura, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2277–2285.
- [12] Neuere Übersichtsartikel zur Cyclopropen-Chemie a) Z.-B. Zhu, Y. Wei, Y. M. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534–5563; b) I. Marek, S. Simaan, A. Masarwa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7508–7520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364–7376; c) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117–3179.
- [13] J. M. Mellor, N. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2927–2931.
- [14] J. P. Snyder, M. L. Heyman, M. Gundestrup, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2224–2231.