

Alken-, Alkin- und Enin-Metathese

Vortrag im Rahmen des OC-F-Seminars WS 07/08

1. Einleitung

Metathese beschreibt eine Übergangsmetall-katalysierte Methode zur C-C-Bindungs-knüpfung. Sie läuft meist unter milden Reaktionsbedingungen ab und zeigt eine breite Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen.

Die Metathese-Reaktion wurde 1963 von *Banks* und *Bailey* entdeckt. Sie beobachteten eine „Disproportionierung“ von Olefinen in Gegenwart eines Katalysators. Erst in den letzten 20 Jahren hat sie durch die Entwicklung neuer Katalysatoren eine breite Anwendung in der organischen Synthesechemie gefunden. 2005 haben *Grubbs*, *Schrock* und *Chauvin* für die Entwicklung neuer Katalysatoren den Nobelpreis für Chemie zugesprochen bekommen.

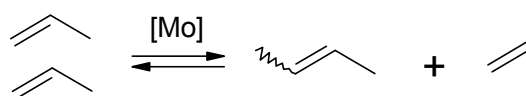


Abb 1: "Disproportionierung" von *Banks* und *Bailey*

1970 wurde von *Harrison* und *Chauvin* der noch heute gültige Mechanismus der Metathese vorgestellt. Die Reaktion verläuft über einen Metallacyclobutankomplex und beschreibt die Umalkylierung von Mehrfachbindungen. Zuvor muss in einem Initiierungsschritt aus der Katalysatorvorstufe der katalytisch aktive Metall-Carben-Komplex gebildet werden.

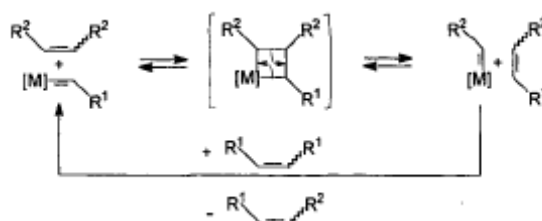


Abb 2: Katalysezyklus der Metathese

2. Alkenmetathese

2.1 Katalysatoren

Die modernen Katalysatoren in der Alkenmetathese sind meist Ru- oder Mo-basiert, da sie stabile Metall-Carben-Komplexe bilden. Sie treten in direkte Wechselwirkung mit der Doppelbindung des Substrats. Die am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind die *Grubbs*-Katalysatoren 1. Generation (rechts) und die *Schrock*-Katalysatoren (links). Der *Grubbs*-Katalysator ist weniger empfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit und besitzt auch eine geringere Aktivität. Der *Schrock*-Katalysator ist sehr empfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit, weshalb er nur in sehr trockenen Lösungsmitteln verwendet werden kann. Zudem ist er wesentlich aktiver als der *Grubbs*-Katalysator.

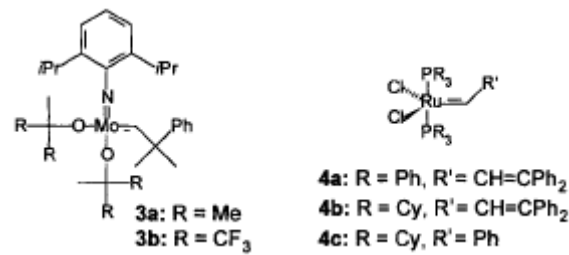
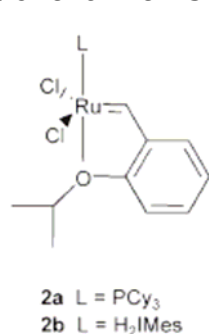


Abb 3: Katalysatoren für die Alkenmetathese

1999 wurde die Aktivität des *Grubbs*-Katalysators verbessert, indem ein PCy_3 -Rest durch ein N-heterocyclisches Carben ersetzt wurde. Diese Katalysatoren werden als *Grubbs*-Katalysatoren der 2. Generation bezeichnet (siehe Abb 15, C und D). Die neusten Katalysatoren werden als *Hoveyda-Grubbs*-Katalysatoren bezeichnet. Bei diesen Katalysatoren gibt es eine zusätzliche Koordination zum Ru-Zentrum durch den Sauerstoff eines Aryl-Ethers. Diese Katalysatoren sind sehr stabil und haben eine hohe Aktivität gegenüber elektronenarmen Substraten.

Abb 4: Katalysator vom *Hoveyda-Grubbs*-Typ

2.2 Reaktionen

2.2.1 Ringschluß-Metathese (*ring closing metathesis, RCM*)

Bei der Ringschluß-Metathese werden acyclische Diene zu einem cyclischen Alken umgesetzt. Triebkraft hierbei ist die Abspaltung des leicht flüchtigen Ethens, was die Rückreaktion verhindert. Somit werden hohe Ausbeuten der cyclischen Produkte erreicht.

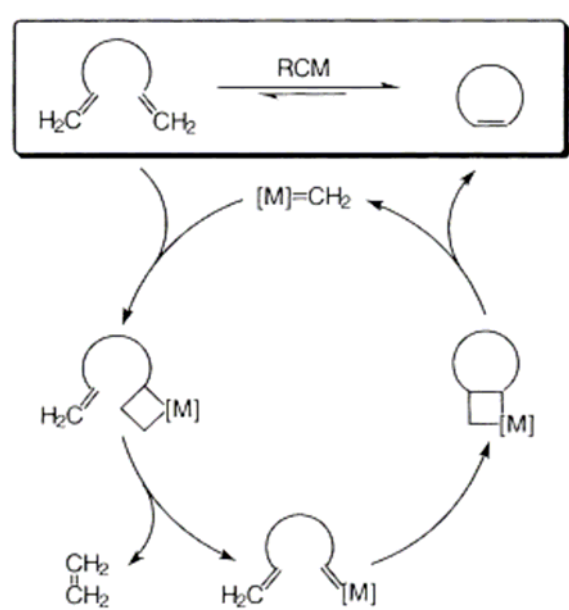


Abb 5: Allgemeiner Mechanismus der RCM

Die Konkurrenzreaktion zur RCM ist die Acyclische-Dien-Metathese-Polymerisation (ADMET). Ob nun die RCM oder die ADMET abläuft, ist abhängig von der Ringgröße, der Verdünnung, dem Substrat und dem Katalysator.

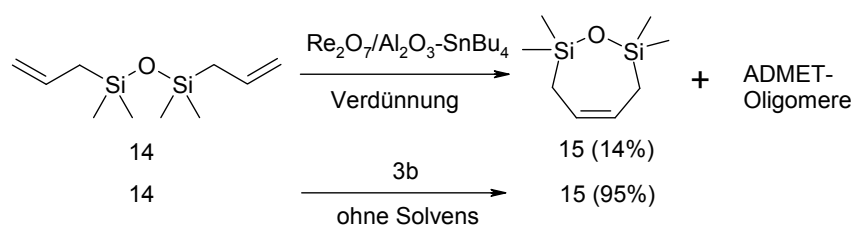


Abb 6: RCM vs. ADMET

Fünf- bis siebengliedrige Ringe lassen sich durch RCM am besten erzeugen, da sie geringe Ringspannungen besitzen. Die Substrate für achtegliedrige Ringe sind meistens geeignete Monomere für die Ringöffnende-Metathese-Polymerisation (*ring opening metathesis polymerisation*, ROMP). Neun-Ringe und größere Ringe sind wieder leichter zugänglich, sie benötigen in der Regel aber eine Reaktionszeit von mehreren Tagen.

2.2.2 Ringöffnungs-Metathese (ring opening metathesis, ROM)

Die ROM ist formal gesehen die Umkehr der RCM. Die Triebkraft dieser Reaktion ist die, aus gespannten cyclischen Alkenen offenkettige Produkte zu erzeugen.

Erste Untersuchungen zur ROM wurden an Norbornenen durchgeführt. Um die Polymerisation der offenkettigen Produkte (ROMP) zu verhindern, war damals noch ein 10-facher Überschuss des acyclischen Olefins nötig.

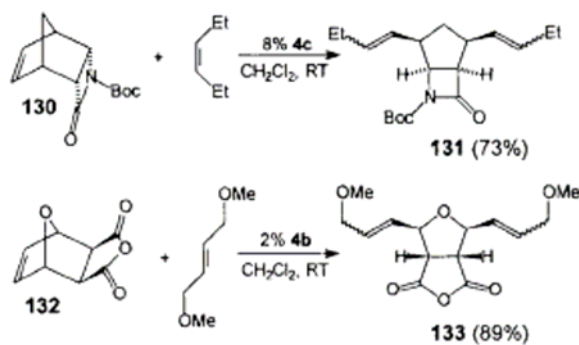


Abb 7: ROM von Norbornenen

Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass bei Verwendung terminaler Olefine als acyclische Komponente ein Überschuss nicht mehr nötig ist.

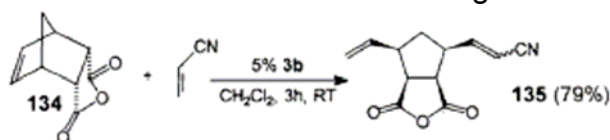


Abb 8: ROM mit terminalem Olefin

2.2.3 Kreuz-Metathese (cross metathesis, CM)

Die Kreuz-Metathese bezeichnet die Metathese zweier acyclischer Olefine. Ein grundsätzliches Problem hierbei ist es, dass die Olefine auch eine Selbstmetathese eingehen können und so Homodimere entstehen. Die Kreuzprodukte entstehen meist als E/Z-Isomerengemische, bis heute gibt es kaum Möglichkeiten, um dieses Problem zu lösen. Um die Homodimerisierung zu verhindern, kann ein Olefin an ein

Polymer angebunden werden. Das so entstehende polymergebundene Kreuzprodukt kann dann leicht vom löslichen Homodimer abgetrennt werden.

Verwendet man, wie bei der RCM, terminale Olefine entsteht Ethen, was die Reaktion in Richtung des gewünschten Kreuzprodukts verschiebt. Aus diesem Grund beschäftigen sich fast alle Arbeiten auf dem Gebiet der CM mit der Reaktion terminaler Olefine. Die Kreuz-Metathese verläuft recht gut, wenn elektrisch stark unterschiedliche Alkene verwendet werden.

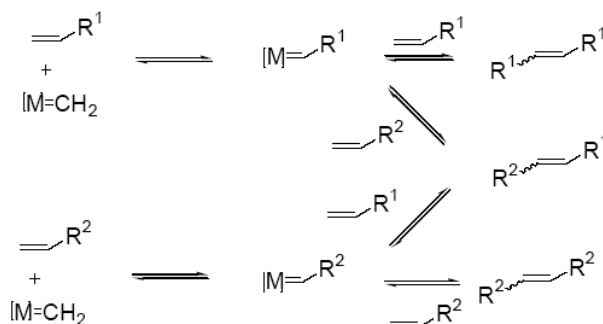


Abb 9: Allgemeiner Mechanismus der CM mit terminalen Olefinen

2.2.4 Domino-Metathese

Domino-Metathesen können die Reaktionszeiten beträchtlich verkürzen. Es bietet sich die Möglichkeit die verschiedenen Metathesearten frei miteinander zu kombinieren. Voraussetzung ist aber, dass die neu gebildete Funktionalität die nachfolgende Reaktion direkt einleitet. Des Weiteren muss wieder eine entsprechende Triebkraft vorhanden sein, z.B. in der zusätzlichen Bildung eines stabilen Fünf-Rings.

3. Alkin-Metathese

Die Alkin-Metathese ist eine noch nicht so gut untersuchte synthetische Methode wie die Alken-Metathese.

Der Mechanismus wurde erstmals von *Katz* im Jahr 1975 vorgestellt. Dieser verläuft ähnlich dem der Alken-Metathese über eine Metallacyclobutadien-Zwischenstufe. Das Metathese-Produkt wird dann nach Cycloreversion des Metallacyclobutadiens erhalten.

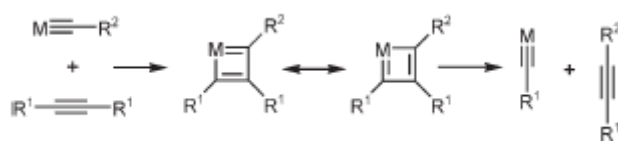


Abb 10: Mechanismus der Alkin-Metathese

3.1 Katalysatoren

Die Katalysatoren für die Alkin-Metathese sind meist W- oder Mo-basiert.

Der einzig kommerziell erhältliche W-Katalysator ist $(\text{Me}_3\text{CO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3$. Er ist unter milden Reaktionsbedingungen aktiv ($\text{RT} \rightarrow 90^\circ\text{C}$) und toleriert viele funktionelle Gruppen.

Der bekannteste Mo-basierte Katalysator ist das System von *Mortreux*, das aus $\text{Mo}(\text{CO})_6$ und Resorcinol entsteht. Er ist weniger reaktiv und toleriert auch weniger funktionelle Gruppen. Zusätzlich benötigt er hohe Temperaturen, um katalytisch aktiv

zu sein, daher ist er nur für robuste Substrate geeignet. Eine Verbesserung der Reaktionsbedingungen wurde erreicht, indem man Phenolderivate eingesetzt hat.

3.2 Reaktionen

3.2.1 Ringschluß-Alkin-Metathese (RCAM)

Die RCAM ist gut geeignet, um große Ringe herzustellen. *Fürstner* fand in seinen frühen Studien heraus, dass durch RCAM funktionalisierte Makrocyclen unter Verwendung des W-Katalysators hergestellt werden können. 12-Ringe und größer können in guten Ausbeuten hergestellt werden.

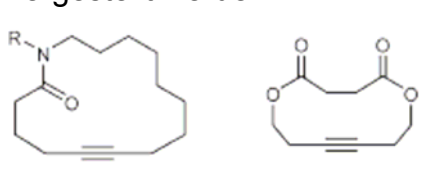


Abb 11: Makrocyclen, die durch RCAM hergestellt wurden

Mit Hilfe der RCAM können auch nur *Z*-Doppelbindungen hergestellt werden, indem nach der RCAM noch der Lindlar-Katalysator verwendet wird, um das Alkin in das Alken zu überführen.

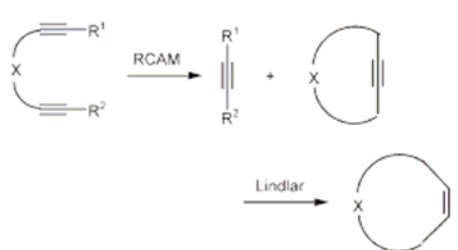


Abb 12: RCAM/Lindlar-Kat zur Herstellung einer *Z*-Doppelbindung

3.2.2 Acyclische-Diin-Metathese-Polymerisation (ADIMET)

Durch die ADIMET können vollständig konjugierte, organische Polymere des Poly(*p*-Phenylethinylen)-Typs hergestellt werden. Am meisten wird hierbei der *Mortreux*-Katalysator verwendet. Mit ihm ergeben sich gute Ausbeuten und hohe Reinheiten der Produkte.

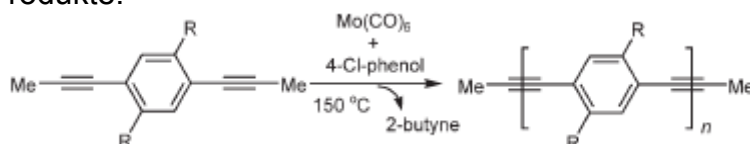


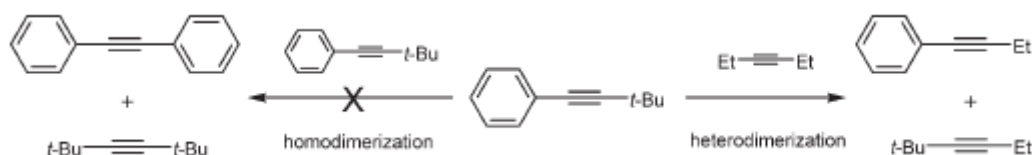
Abb 13: Synthese von PPE's durch ADIMET

Der Grad der Polymerisation hängt dabei stark von den verwendeten Seitenketten ab. Verwendet man Hexyl als Seitenkette, geht die Polymerisation nie über 100 Einheiten hinaus, da das Polymer eine unzureichende Löslichkeit im Reaktionsmedium aufweist. Wird aber eine lange Seitenkette verwendet, können Polymere mit bis zu 1200 Einheiten erreicht werden.

3.2.3 Alkin-Kreuz-Metathese (ACM)

Bis heute gibt es nur wenig synthetisch sinnvolle Reaktionen für die ACM. Zudem gibt es kein sinnvolles Modell, das die Produktselektivität voraussagt.

Unter Verwendung des *Mortreux*-Katalysators wurde herausgefunden, dass keine Homodimerisierung stattfindet, wenn ein Alkin mit *t*-Bu-Resten verwendet wird. Stattdessen wurde die CM mit dem zweiten Alkin beobachtet.

Abb 14: Homodimerisation vs. Heterodimerisation von *t*-Bu substituierten Alkinen

4. Enin-Metathese

Bei der Enin-Metathese reagieren ein Alken und ein Alkin zu einem stabilen 1,3-Dien. Für die Enin-Metathese gibt es zwei mögliche Reaktionswege. Zum einen kann ein Metallcarben-Komplex mit dem In zum Metallacyclobuten reagieren, um dann das 1,3-Dien zu erzeugen (Reaktionsweg a) oder ein niedervalentes Übergangsmetall kann über eine oxidative Cyclisierung zum Metallacyclopenten reagieren und dann weiter zum 1,3-Dien (Reaktionsweg b).

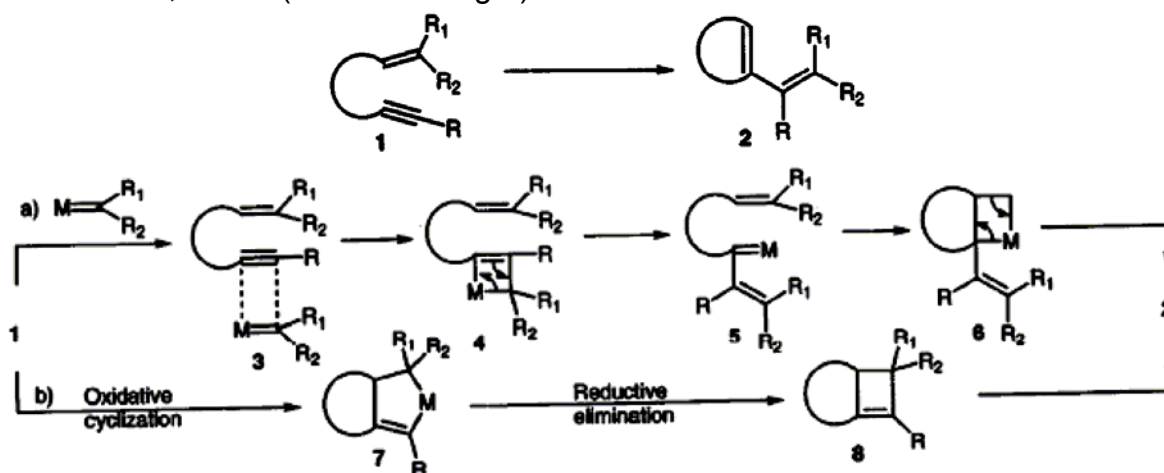


Abb 15: Reaktionswege der Enin-Metathese

4.1 Katalysatoren

Die in der Enin-Metathese verwendeten Katalysatoren sind die von *Grubbs* entwickelten Ru-Katalysatoren.

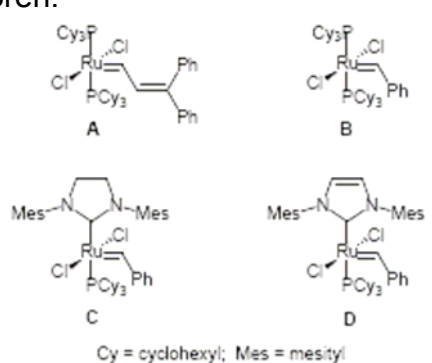


Abb 16: Katalysatoren der Enin-Metathese; A und B: 1.Generation; C und D: 2.Generation

Am häufigsten werden die Katalysatoren B und C verwendet, wobei C reaktiver ist als B. Beide Katalysatoren sind kommerziell erhältlich.

4.2 Reaktionen

4.2.1 Ringschluß-Enin-Metathese

Es gibt zwei mögliche Reaktionspfade für die RCM. Die Initiierungreaktion kann entweder mit der Alken-Komponente (Reaktionsweg I) oder mit der Alkin-Komponente (Reaktionsweg IIA, IIB) des Enin's erfolgen. Bei Reaktionsweg II sind zwei verschiedene Rutheniumcyclobuten-Regioisomere möglich, so dass auch zwei verschiedene 1,3-Diene entstehen. Monosubstituierte Alkene bevorzugen Reaktionsweg I. Geminal-disubstituierte Alkene hingegen reagieren langsam in der Dien-Metathese, so dass sie bevorzugt über Reaktionsweg IIA und IIB reagieren.

Werden unsubstituierte Alkine verwendet sind die Reaktionen meist träge. Es wurde aber beobachtet, dass die Reaktion erheblich beschleunigt wird, wenn die Reaktion unter Ethen-Atmosphäre durchgeführt wurde. Es ist nicht klar, warum Ethen diese positive Auswirkung auf die Metathese hat. Es wird aber vermutet, dass es bei der Generierung der aktiven Ru-Methylen-Spezies hilft.

Die Metathese wird bei RT oder unter Rückfluss meist in DCM durchgeführt. Werden höhere Temperaturen benötigt, wird Toluol als Lösungsmittel benutzt. Zudem sind Reaktionen mit vielen funktionellen Gruppen möglich.

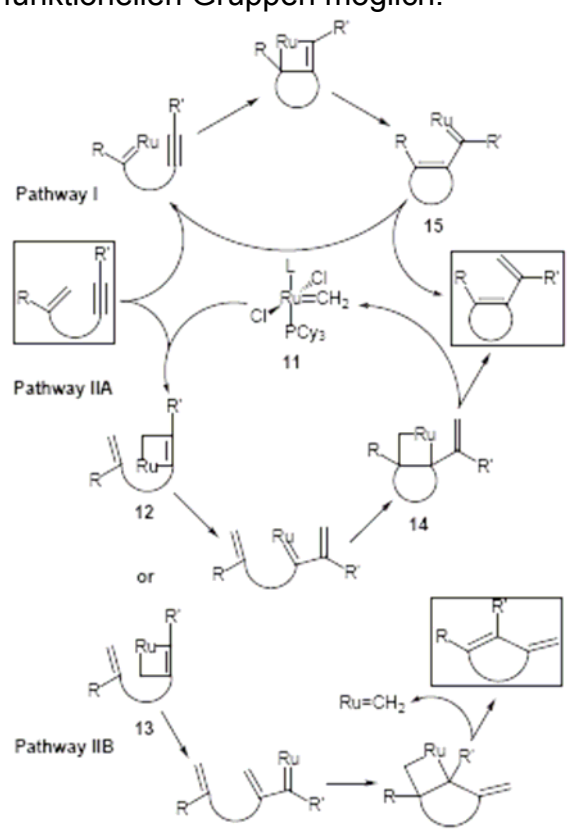


Abb 17: Mögliche Reaktionswege der RCM

Um die Cyclisierung zu begünstigen, werden oft strukturelle Besonderheiten in das Substrat eingebaut (Heteroatome, zusätzliche Ringe, quartäre Zentren). Auch hier sind wieder die Fünf-Ringe am besten zugänglich.

4.2.2 Domino-Metathese

Die erste Domino-Metathese wurde von *Grubbs* vorgestellt. Er verwendete eine Ringschluß-Enin-Metathese gefolgt von einer Ringschluß-Dien-Metathese, um bicyclische Ringsysteme herzustellen.

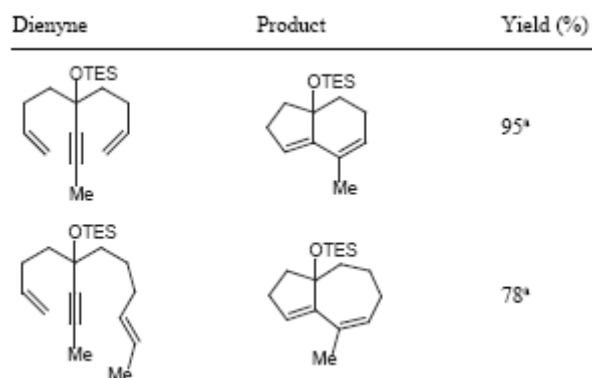


Abb 18: Domino-Metathese von Grubbs

Die durch Ringschluß-Enin-Metathese erzeugten 1,3-Diene sind zudem sehr gut dafür geeignet, in einer Diels-Alder Reaktion weiterzureagieren. Es wurden auch Tandem-Metathesen durchgeführt, bei denen das Dienophil erst hinzugefügt wurde, nachdem die Enin-Metathese vollständig abgelaufen war.

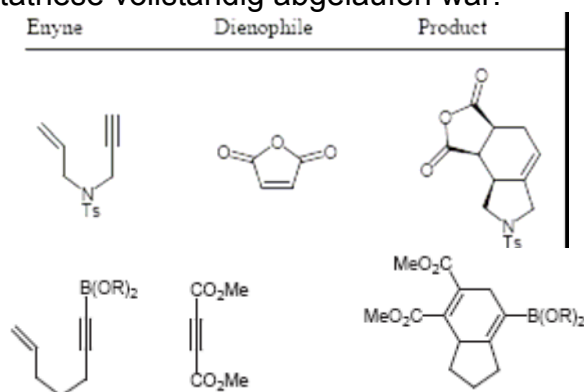


Abb 19: Enin-Metathese - Diels-Alder-Reaktion

4.2.3 Kreuz-Enin-Metathese

Um die Reaktion in die Richtung des gewünschten Kreuz-Produkts zu lenken, wird ein Überschuß an Alken benötigt. Das einfachste Alken ist Ethen, dieses kann sehr einfach im Überschuß verwendet werden, indem die Reaktion unter Ethen-Atmosphäre stattfindet.

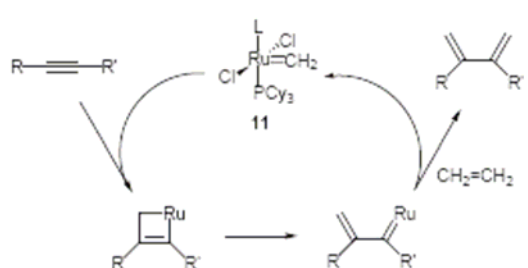


Abb 20: CM unter Verwendung von Ethen

Sind sowohl Alken als auch Alkin substituiert, werden 2-3 Äquivalente des Alkens benötigt, um das Kreuzprodukt zu erhalten. Verwendet man nur ein Äquivalent des Alkens entsteht, zwar immer noch das Kreuzprodukt, aber in wesentlich geringerer Ausbeute.

Alkyne	Alkene	Catalyst	Product	E:Z	Yield (%)
		B		~1:1	82 ¹⁴
		B		~1:1	86 ¹⁴
		B		~1:1	90 ¹⁴

Abb 21: CM substituierter Alkine und Alkene

5. Literaturverzeichnis

- [1] M. Schuster, S. Blechert, *Chemie in unserer Zeit* **2001**, 35, 24.
- [2] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124.
- [3] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.
- [4] H. Yoshida, T. Tanaka, S. Matsuo, T. Funaki, S. Yoshida, *Chem. Commun.* **1995**, 761.
- [5] W. Zhang, J. S. Moore, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93.
- [6] U. H. F. Bunz, L. Kloppenburg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 503.
- [7] C. Storm Poulsen, R. Madsen, *Synthesis* **2003**, 1.
- [8] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020.
- [9] A. Kinoshita, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356.
- [10] A. Fürstner, C. Mathes, *Org. Lett.* **2001**, 3, 221.
- [11] N. Iedoux, A. Linden, B. Allaert, H. Vander Mierde, F. Verpoort, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1692