

- 3) a) Y. Guindon, L. Murtagh, V. Caron, S. R. Landry, G. Jung, M. Bencheqroun, A.-M. Faucher, B. Guérin, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 5427. *Analoge stereoselektive Reduktionen in α -Position gelangen auch in cyclischen Boronaten und Lactamen:* b) J.-P. Bouvier, G. Jung, Z. Liu, B. Guérin, Y. Guindon, *Org. Lett.* 2001, 3, 1391; c) Y. Guindon, M. Bencheqroun, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6041; c) Y. Guindon, B. Guérin, S. R. Landry, *Org. Lett.* 2001, 3, 2293.
- 4) C. A. Merlic, J. C. Walsh, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2265.
- 5) P. Q. Nguyen, H. J. Schäfer, *Org. Lett.* 2001, 3, 2993.
- 6) M. P. Sibi, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9472.
- 7) A. G. Griesbeck, S. Bondock, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6191.
- 8) S. Mikami, K. Fujita, T. Nakamura, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Org. Lett.* 2001, 3, 1853.
- 9) a) J. M. Barks, B. C. Gilbert, A. F. Parsons, B. Upeandran, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3137; b) S. Takamatsu, S. Katayama, N. Hirose, M. Naito, K. Izawa, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7605.
- 10) S. Amrein, A. Timmermann, A. Studer, *Org. Lett.* 2001, 3, 2357.
- 11) J. Hartung, R. Kneuer, K. Špehar, *Chem. Commun.* 2001, 799.
- 12) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 225.
- 13) a) H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11041. *Rechnungen zeigen, dass im Fall von intermolekularen Radikaladditionen die relativen Energien der Übergangszustände durch polare Lösungsmittel erniedrigt werden können:* b) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7776.
- 14) T. Linker, M. Schmittl, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
- 15) G. Bar, A. F. Parsons, C. B. Thomas, *Chem. Commun.* 2001, 1350.
- 16) U. Jahn, *Chem. Commun.* 2001, 1600.
- 17) a) A. Dijkstra, A. Marino-González, A. Mairata i Payeras, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6826; b) M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili, D. Macchitella, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7551; c) A. Cechetto, F. Fontana, F. Minisci, F. Recupero, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6651; d) R. Ben-Daniel, P. Alsters, R. Neumann, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8650.
- 18) T. Fey, H. Fischer, S. Bachmann, K. Albert, C. Bolm, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8154, *zit. Lit.*

Metallkatalyse

◆ Die Olefinmetathese ist zu einem wichtigem Werkzeug der präparativen organischen Chemie geworden. Die enormen Fortschritte auf diesem Gebiet haben ihren Niederschlag in den Trendberichten der letzten Jahre gefunden. Die Einführung neuer Rutheniumkatalysatoren mit N-heterocyclischen Carbenliganden (NHC) hat die Anwendungsbreite der Reaktion enorm erweitert, deshalb steht die Metathese im Mittelpunkt des diesjährigen Trendberichts. Daneben werden aktuelle Entwicklungen aus der enantioselektiven Metallkatalyse und der metallkatalysierten C-C-Bindungsknüpfung vorgestellt.

Metathese

◆ Ausgehend vom klassischen Grubbs-Katalysator (1) gelang den Arbeitsgruppen von Herrmann, Grubbs und Nolan 1999 unabhängig voneinander die Entwicklung neuer hochaktiver Ru-Katalysatoren für die Olefinmetathese.¹⁾ Dabei wurde einer der beiden Phosphanliganden durch einen ungesättigten oder gesättigten N-heterocyclischen Carbenliganden (NHC) ersetzt. Die neuen Komplexe (2), (3) und (4) zeigen eine wesentlich höhere katalytische Aktivität als der zugrundeliegende Bisphosphan-komplex (1).

Grubbs konnte anhand von NMR-Studien wichtige Einblicke in mechanistische Details der Olefinmetathese gewinnen.²⁾ Der erste Schritt des Katalysezyklus, der Ersatz des Phosphanliganden durch ein Olefin, verläuft über einen dissoziativen Mechanismus und das 14-Elektronen-Intermediat (5). Ursache für die erhöhte katalytische Aktivität von (4) im Vergleich zu der von (1) ist dabei nicht die erhöhte Dissoziationsgeschwindigkeit des Phosphanliganden, sondern allein die erhöhte Selektivität von (5) bei der Koordination von π -Donoren (Olefine) in Anwesenheit von σ -Donoren (Phosphane).

In der Praxis der organischen Synthese macht sich die erhöhte Reaktivität der NHC-substituierten Komplexe vor allem bei der Umsetzung

von sterisch anspruchsvollen Substraten und mehrfach substituierten Olefinen bemerkbar. Der Aufbau von tri- und tetrasubstituierten Doppelbindungen, eine bisherige Domäne des Schrock'schen Mo-Katalysators, ist jetzt auch mit den robusteren Ru-Komplexen möglich.^{1b,c)} Eine weitere wichtige praktische Einschränkung des klassischen Katalysators (1) war der nur in Einzelfällen erfolgreiche Einsatz elektronenarmer Olefine. Fürstner und Grubbs zeigten, dass sich mit den neuen Komplexen (3) und (4) α,β -ungesättigte Ester und Amide in der Ringschlussmetathese (RCM) und in der Kreuzmetathese umsetzen lassen (Gleichung 1 und 2).³⁾

Gerade im Hinblick auf die praktische Anwendung der Metathese stellt sich die Frage, wie die Produkte möglichst einfach isoliert und der Katalysator regeneriert werden kann. Auf diesem Gebiet wurden erhebliche Fortschritte verzeichnet: Unterschiedliche Methoden der Immobilisierung führten zu katalytisch aktiven Systemen. Hoveyda nutzte eine reversible Fixierung des Katalysators an einem Dendrimer, Blechert immobilisierte den Katalysator an einem Merrifield-Polystyrol, und Buchmeiser fixierte Ru-NHC-Komplexe an einem monolithischen Material.⁴⁾ An dieser Stelle sei auch auf die Verwendung von superkritischem CO₂ als Lösungsmittel für die Olefinmetathese hingewiesen; dazu wurde nun auch der NHC-Komplex (3) eingesetzt.⁵⁾

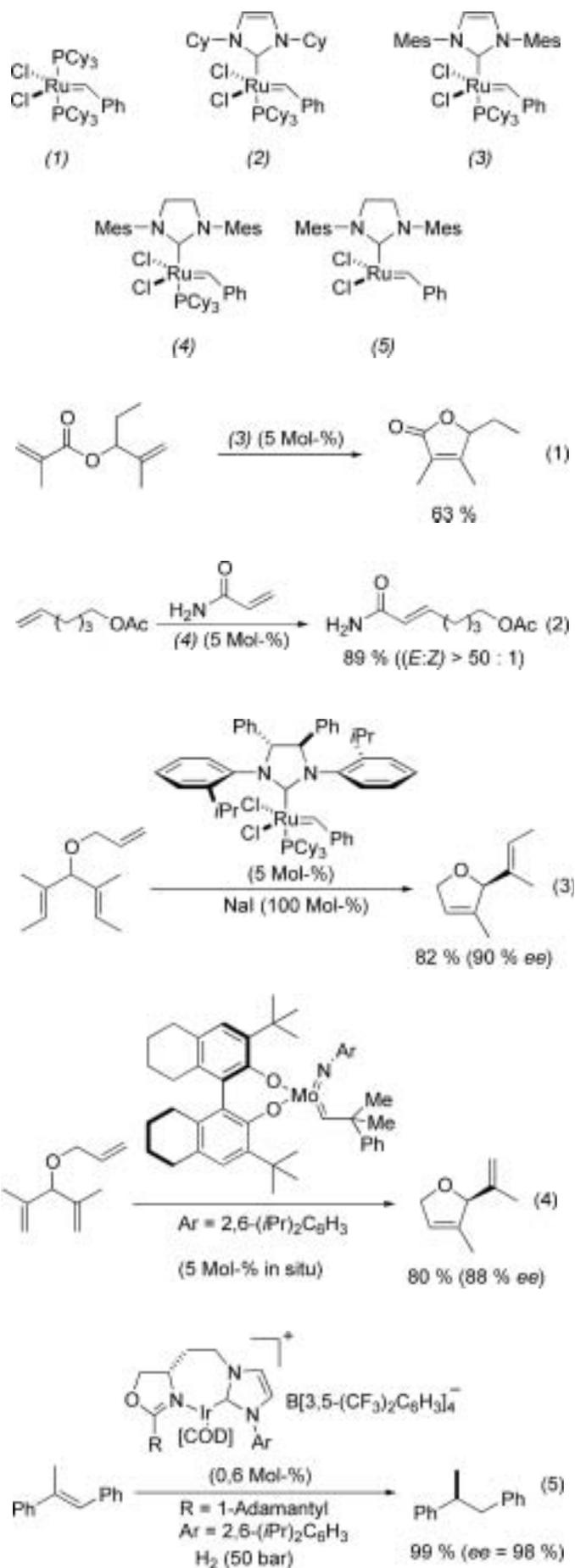
Bezüglich ihrer katalytischen Aktivität sind die sperrigen NHC-Liganden in den Komplexen (3) und (4) optimal, durch ein gezieltes Design der Liganden lässt sich in Zukunft sicherlich auch die Selektivität verbessern. Ein erster Schritt in diese Richtung gelang Grubbs bereits durch den Einsatz von Ru-Komplexen in der asymmetrischen RCM. Die erreichten Enantioselektivitäten (39 – 90 %) lassen noch Potential für weitere Entwicklungen (Gleichung 3, Cy = Cyclohexyl).⁶⁾ Schon wesentlich ausgereifter dagegen sind die chiralen Mo-Komplexe von Schrock und Hoveyda, mit denen schon exzellente Enantiomerenüberschüsse (bis zu 98 %) in der asymmetrischen RCM erreicht

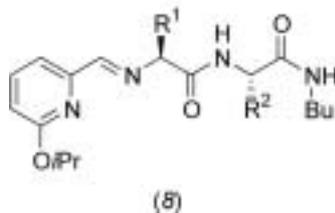
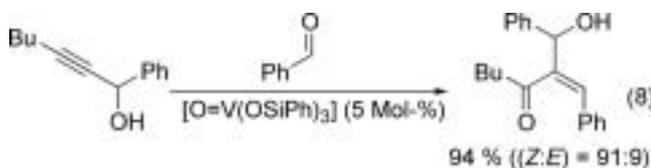
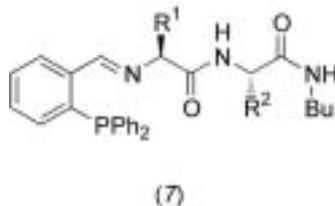
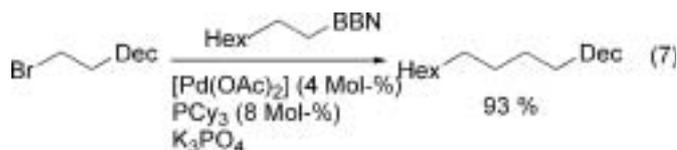
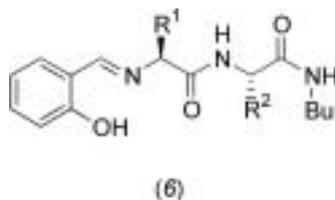
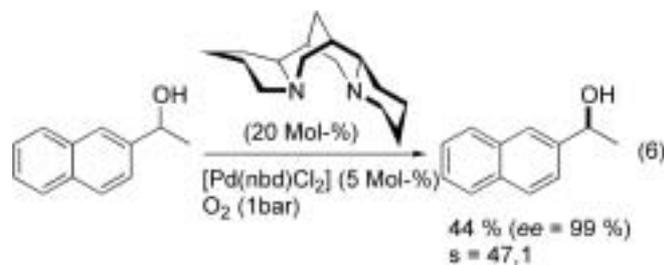
wurden. Durch die Einführung eines In-situ-Katalysatorsystems, das von zwei einfach handhabbaren und käuflichen Komponenten ausgeht, werden die praktischen Nachteile der bisher verwendeten chiralen Mo-Komplexe (Glove-Box) umgangen (Gleichung 4).⁷⁾

Durch die Nutzung der neuen NHC-Komplexe konnten zwar in Einzelfällen höhere (*E/Z*)-Selektivitäten bei der Ringschluss- und der Kreuzmetathese beobachtet werden, eine allgemeine Lösung des Selektivitätsproblems steht jedoch bisher noch aus. Für die selektive Synthese von (*Z*)-Olefinen bietet sich deshalb weiterhin die von Fürstner entwickelte Ringschlussalkinmetathese mit nachfolgender Lindlar-Hydrirung an. Die bekannten RCM-basierten Synthesen von Epothilon A weisen mäßige Stereoselektivitäten im Schlüsselschritt auf, dagegen lässt sich mit der Alkinmetathese das gewünschte (*Z*)-Doppelbindungsisomer selektiv erhalten.⁸⁾ Durch die Entwicklung einer Alkin-Kreuzmetathese wurde das Potential der Reaktion erweitert. Die enorme Toleranz gegenüber empfindlichen funktionellen Gruppen wurde in einer Synthese von Prostaglandin E₂ demonstriert.⁹⁾

Weitere metallkatalysierte Reaktionen

◆ NHC-Liganden sind im letzten Jahr nicht nur in der Metathese erfolgreich eingesetzt worden, sie sind auch in anderen metallkatalysierten Reaktionen eine Alternative für traditionelle Liganden. Burgess berichtete über die erste Anwendung von NHC-Liganden in der enantioselektiven Katalyse, bei der sehr hohe Enantiomerenüberschüsse erreicht wurden. Die asymmetrische Hydrierung von Arylalkenen verläuft unter Nutzung eines Iridium-Komplexes mit chelatisierendem NHC-Oxazolin-Liganden mit Enantioselektivitäten von bis zu 98 % (Gleichung 5).¹⁰⁾ Pfaltz zeigte, dass der Erfolg dieser Reaktion vor allem auf dem Oxazolin-Fragment des Liganden beruht. Das Substratspektrum in der Hydrierung von Aryl-





alkenen ist am größten, wenn kationische Ir-Komplexe mit Phosphinit-Oxazolin-Liganden eingesetzt werden.¹¹⁾

Die Gruppen um Stoltz und Sigman berichteten unabhängig voneinander über die palladiumkatalysierte oxidative kinetische Racematspaltung von sekundären Alkoholen mit molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel. Palladium(II)-Salze in Kombination mit (–)-Spartein als Ligand katalysieren die enantioselektive Oxidation von benzylicchen und allylicchen Alkoholen in hohen Selektivitäten (Gleichung 6).¹²⁾

In mehreren unterschiedlichen Reaktionen wendeten Hoveyda und Snapper Peptidliganden erfolgreich in der asymmetrischen Katalyse an. Schlüssel zum Erfolg ist die Wahl der Schiffschen Base am N-Terminus des Peptids. Der phenolische Ligand (6) eignet sich für die zirconiumkatalysierte Alkylierung von Iminen, die kupferkatalysierte Addition an cyclische Enone gelingt am besten mit dem Phosphanliganden (7), und die kupferkatalysierte allylische Substitution liefert mit dem Pyridinligand (8) die besten Selektivitäten. Durch den modularen Aufbau der Liganden wird eine sequentielle Katalysatoroptimierung möglich.¹³⁾

Wer gedacht hatte, das Reservoir potentieller Nucleophile in Pd-katalysierten Kreuzkupplungen sei allmählich erschöpft, sah sich erneut getäuscht. Buchwald und Hartwig stellten die ersten α -Arylierungen von Estern mit Arylhalogeniden vor; dabei werden für die Pharmaforschung wichtige Leitstrukturen erhalten.¹⁴⁾ Die Arylessigsäurederivate können auch durch Umkehrung der Reaktivität der Kupplungspartner erhalten werden. Gooßen berichtete

über die palladiumkatalysierte Reaktion von α -Bromessigsäureestern mit Phenylboronsäuren.¹⁵⁾ Alkylhalogenide wurden bisher in Kreuzkupplungen nur selten eingesetzt. Fu et al. zeigten, dass die Suzuki-Reaktion von Alkylbromiden mit Alkyl-BBN-Derivaten (BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan) unter sehr milden Bedingungen (Raumtemperatur) durchgeführt werden kann (Gleichung 7). Durch den sterisch anspruchsvollen und elektronreichen PCy₃-Liganden wird die oxidative Insertion des Palladiums in das Alkylhalogenid erleichtert und die Transmetallierung im Vergleich zur konkurrierenden β -Hydrideliminierung beschleunigt.¹⁶⁾

Trost stellte eine neue vanadiumkatalysierte Reaktion vor; dabei reagieren Propargylalkohole mit Aldehyden zu Aldol-artigen Produkten (Gleichung 8). Die Reaktion verläuft über die 1,3-Umlagerung des Propargylalkohols zum Allenolat, das vom Aldehyd abgefangen wird.¹⁷⁾

Oliver R. Thiel
Department of Chemistry
Stanford University
othiel@stanford.edu

- 1) a) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* 1999, 111, 2573; b) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4787; c) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* 1999, 1, 953; d) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2674.
- 2) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6543.
- 3) a) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 2204; b) A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3783; c) T. Choi, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1317;
- 4) a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 8168; b) S. C. Schürer, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem.* 2000, 112, 4062; c) S. Randl, N. Buschmann, S. J. Cannon, S. Blechert, *Synlett* 2001, 1547; d) M. Mayr, B. Mayr, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* 2001, 113, 3957.
- 5) A. Fürstner, L. Ackermann, K. Beck, H. Hori, D. Koch, K. Langemann, M. Liebl, C. Six, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9000.
- 6) T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* 2001, 3, 3225.
- 7) S. L. Aeilts, D. R. Cefalo, P. J. Bonitatebus, Jr., J. H. Houser, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1500.
- 8) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 5299.
- 9) A. Fürstner, C. Mathes, *Org. Lett.* 2001, 3, 221.
- 10) M. T. Powell, D. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8878.
- 11) J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* 2001, 113, 4577.
- 12) a) D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7475; b) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7725.
- 13) a) J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 984; b) J. R. Porter, J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10409; c) S. J. Delgado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 755; d) C. A. Luchaco-Cullis, H. Mizutani, K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* 2001, 113, 1504.
- 14) a) W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7996; b) S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8410.
- 15) L. J. Gooßen, *Chem. Commun.* 2001, 669.
- 16) M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10099.
- 17) B. M. Trost, S. Oi, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 1230.