

Die Entwicklung stabiler Alkylidenruthenium- und Alkylidenmolybdänkomplexe hat zu einer beträchtlichen Erweiterung des Anwendungspotentials der Olefinmetathese für die präparative Organische Chemie geführt.

Die Olefinmetathese in der organischen Synthese

Matthias Schuster und Siegfried Blechert*

Übergangsmetallkatalysierte C-C-Verknüpfungen gehören zu den wichtigsten Reaktionen in der organischen Synthese. Eine interessante Reaktion aus dieser Klasse ist die Olefinmetathese, ein metallkatalysierter Austausch von Alkylidengruppen zwischen Olefinen. Die Olefinmetathese ermöglicht die Spaltung und Knüpfung von C-C-Doppelbindungen. Besondere funktionelle Gruppen sind dabei nicht erforderlich. Obwohl die durch eine Vielzahl von Übergangsmetallen katalysierte Reaktion industriell genutzt wird, lag ihr Potential für die organische Synthese lange Zeit weitgehend brach. Daß dieser

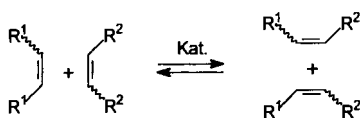
Dornröschenschlaf vor kurzem ein jähes Ende fand, hat mehrere Gründe. So ermöglichen neue Katalysatoren die Umsetzung hochfunktionalisierter und sterisch anspruchsvoller Olefine unter milden Reaktionsbedingungen und in hohen Ausbeuten. Ein verbessertes Verständnis der Substrat-Katalysator-Wechselwirkungen hat wesentlich dazu beigetragen, daß sich die Olefinmetathese derzeit als Synthesemethode etabliert. Außer der Herstellung von Polymeren mit maßgeschneiderten Eigenschaften eröffnet die Metathese heute auch neue Zugänge zu komplexen niedermolekularen Verbindungen. Die be-

reits hochentwickelte Ringschlußmetathese bewährt sich als Schlüsselschritt in der Synthese einer wachsenden Zahl von Naturstoffen. Zugleich zeichnen sich für neuentwickelte bimolekulare Metathesevarianten interessante Anwendungen ab. Fortschritte bei der selektiven gekreuzten Metathese acyclischer Olefine lassen ebenso wie vielversprechende Ansätze zur Einbeziehung von Alkinen eine weiterhin lebhaft entwickelte Metathesechemie erwarten.

Stichworte: Carbenkomplexe · Heterocyclen · Homogene Katalyse · Metathese · Olefine

1. Einleitung

Die Olefinmetathese ist eine übergangsmetallkatalysierte Reaktion, bei der zwischen zwei substituierten Alkenen formal die Alkylidengruppen ausgetauscht werden (Schema 1). Es handelt



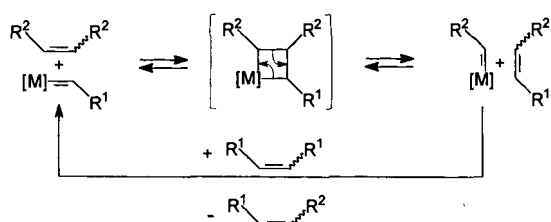
Schema 1. Allgemeine Darstellung der Olefinmetathese am Beispiel symmetrisch substituierter Olefine.

sich somit um ein katalytisches Verfahren zur Spaltung und Knüpfung von C-C-Doppelbindungen. Neuere Entwicklungen, die in diesem Beitrag aufgezeigt werden, deuten auf ein großes Potential für die organische Synthese hin. Obwohl katalytische C-C-Verknüpfungen in der Synthesechemie eine wichtige Rolle spielen und das Reaktionsprinzip seit langem aus der Polymer-

chemie bekannt war, avancierte die Olefinmetathese erst in der jüngsten Zeit dank neuer Katalysatoren zu einer breit anwendbaren Synthesemethode.

1955 beschrieben Anderson und Merckling die katalytische Polymerisation von Norbornen durch in situ hergestellte Titan(II)-Verbindungen.^[1] Banks und Bailey^[2] beobachteten 1964 eine „Disproportionierung“ von Olefinen bei erhöhter Temperatur in Gegenwart heterogener Katalysatoren. Etwa zeitgleich erschienen Arbeiten von Natta und Mitarbeitern^[3–5] über die ringöffnende Polymerisation von Cycloolefinen durch homogene Katalyse. Grundlegende Arbeiten zum Verständnis der Reaktion wurden von Calderon et al.^[6–8] sowie Mol et al.^[9] geleistet. Anhand der Umsetzung markierter Olefine wurde gezeigt, daß bei der Metathese die Alkylidenreste ausgetauscht werden. Man nahm zunächst an, daß die Umalkylierung über eine Bis(alkylen)metallzwischenstufe verläuft, in der beide Olefinliganden das Metallatom koordinieren.^[10–12] Chauvin et al.^[13] postulierten als erste einen Reaktionsverlauf über ein Metallacyclobutan (Schema 2). Nach den auch heute noch gültigen Vorstellungen zum Mechanismus^[14–17, 36] verläuft die Olefinmetathese über eine Sequenz bestehend aus einer [2+2]-Cycloaddition zwischen einer C-C-Doppelbindung und einem Alkylidenmetallkomplex und einer nachfolgenden Cycloreversion. Die Doppelbindung entsteht in der Regel nicht stereokontrolliert, als Metatheseprodukte resultieren E/Z-Isomerenmische – Ausnahmen bilden viele intramolekulare Reaktionen.

[*] Prof. Dr. S. Blechert, Dr. M. Schuster
Institut für Organische Chemie
der Technischen Universität, Sekr. C3
Straße des 17. Juni 135, D-10623 Berlin
Telefax: Int. + 30/31423619
E-mail: sibl@wap0105.chem.tu-berlin.de



Schema 2. Ablauf der Olefinmetathese nach dem Chauvin-Modell.

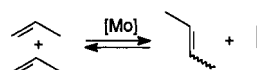
Bei der Verwendung von 1,2-disubstituierten Olefinen bilden sich regioisomere Metallacyclobutan-Zwischenstufen und in der Folge Gemische aus unterschiedlich substituierten Produkten.

2. Industrielle Anwendungen

Die Olefinmetathese wurde bereits frühzeitig in technische Verfahren umgesetzt.^[18] Der Klassiker ist der Phillips-Triolefin-Prozeß^[19] (Schema 3), bei dem Propen in ein Gemisch aus Ethen und 2-Buten umgewandelt wird. Auch die Rückreaktion läßt sich bei Bedarf nutzen, wobei das erforderliche Buten durch Dimerisierung von Ethen gewonnen wird. Ihre technisch bedeutsamste Anwendung findet die Metathese derzeit als Teilschritt im Shell-Higher-Olefin-Prozeß^[20, 21] (SHOP), einem von Ethen ausgehenden Kombinationsverfahren zur Herstellung von C₁₀–C₁₈-Olefinen. Die Metathese dient dabei zur Verwertung der Vor- und Nachlaufaktionen aus der nickelkatalysierten Ethenoligomerisierung. Durch Doppelbindungsisomerisierung und nachfolgende Metathese lassen sich in einem als Kreisprozeß geführten Verfahren zusätzlich Olefine mit der gewünschten Zahl von Kohlenstoffatomen erhalten (Schema 3). Seit der Etablierung des SHOP im Jahr 1979 wurden Anlagen mit einer Kapazität von mehreren 100 000 Jahrestonnen errichtet.^[22]

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Metathese ist die Olefinpolymerisation. Stellvertretend für mehrere etablierte Verfahren seien hier nur der Norsorex-Prozeß^[23] der Firma CDF-Chimie und das Hüls-Vestenamer-Verfahren^[24, 25] erwähnt (Schema 3).

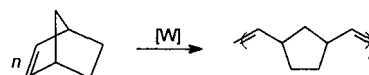
A) Phillips-Triolefin-Prozeß



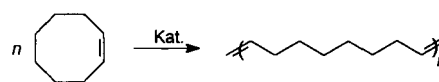
B) Shell-Higher-Olefin-Prozeß (SHOP) (Auszug)



C) Norsorex-Prozeß



D) Hüls-Vestenamer-Verfahren



Schema 3. Wichtige technische Metatheseverfahren.

Die Verfahren basieren auf der ringöffnenden Polymerisation von Norbornen (Norsorex, 45 000 t/a)^[22] und Cycloocten (Vestenamer). Aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Metathesepolymerisation sind Gegenstand von Abschnitt 4.

Weitere Anwendungen sind die Herstellung von Neohexen (3,3-Dimethyl-1-buten)^[26] durch Umsetzung von 2,4,4-Trimethylpenten mit Ethen, die Ringöffnung von Cycloolefinen zu α,ω -Diolefinen,^[27] die als Vernetzer für die Olefinpolymerisation dienen, und die Ringerweiterung von Cycloolefinen zu cyclischen Diolefinen mit der doppelten Zahl von Kohlenstoffatomen.

Interessante Perspektiven könnten sich aus weiteren intensiv untersuchten Reaktionen, etwa im Bereich der nachwachsenden Rohstoffe, eröffnen. So sind durch Metathese ungesättigter Fettsäureester^[18, 28] kettenverkürzte Fettsäuren,^[29, 30] langkettige Dicarbonsäuren^[31] und synthetische Triglyceride^[32] zugänglich.

Siegfried Blechert, geboren 1946 in Aalborg (Dänemark), studierte Chemie an der Universität Hannover und promovierte 1974 bei Prof. E. Winterfeldt. An einen Forschungsaufenthalt bei Prof. P. Potier in Gif-sur-Yvette (Frankreich) schloß sich die Habilitation an der Universität Hannover an. 1986 erhielt er Rufe an die Universitäten Bonn und Münster. Nach einer vierjährigen Tätigkeit als C3-Professor in Bonn trat er 1990 die Nachfolge von Prof. F. Bohlmann an der Technischen Universität Berlin an. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung von Synthesemethoden und -strategien sowie die Naturstoff- und Wirkstoffchemie.



S. Blechert



M. Schuster

Matthias Schuster, geboren 1963 in Bad Muskau, studierte Biochemie in Leipzig und promovierte 1991 bei Prof. H.-D. Jakubke. Er erhielt ein DFG-Forschungsstipendium und untersuchte bis 1994 bei Prof. C.-H. Wong am Scripps Institute, La Jolla, CA (USA), enzymkatalysierte Zugänge zu nichtnatürlichen Peptiden und Glycokongjugaten. Nach einem kurzen Forschungsaufenthalt bei Prof. S. Dieckmann am Institut für Molekulare Biotechnologie in Jena ist er seit 1994 Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin.

3. Katalysatoren

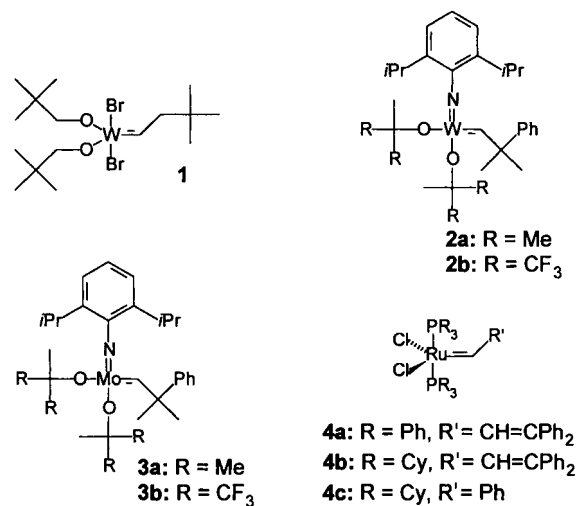
In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Vielzahl homogener, mikroheterogener und auch heterogener Metathesekatalysatoren beschrieben.^[22, 33–36] Die Katalysatoraktivität und die Reaktionsbedingungen werden sowohl vom Katalysatortyp als auch vom Übergangsmetall bestimmt. Als Katalysatoren dienen Salze oder Komplexe früher und später Übergangsmetalle, es wurden aber auch ungewöhnliche Reaktionssysteme – z. B. die Katalyse durch bestrahlte Kieselgeloberflächen^[37] – beschrieben.

Heterogene Katalysatoren, die seit langem als Kontakte in petrochemischen Metatheseverfahren eingesetzt werden, sind z. B. $\text{MoO}_3/\text{CoO}/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{WO}_3/\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ und $\text{Re}_2\text{O}_7/\text{Al}_2\text{O}_3$. Die dabei notwendige Reaktionstemperatur hängt sehr stark vom Katalysatormetall ab. Während der Co-Mo-Katalysator schon bei 150 °C aktiv ist, erfordern andere Systeme Temperaturen von > 300 °C.

Die heute oft als „klassisch“ bezeichneten Komplexkatalysatoren werden durch Umsetzung von Übergangsmetallsalzen (WCl_6 , MoCl_5 , ReCl_5 etc.) oder -komplexen mit metallorganischen Verbindungen der Hauptgruppenmetalle (z. B. RAlCl_2 , SnR_4) erhalten und können damit dem Ziegler-Natta-Typ zugeordnet werden. Typische „klassische“ homogene Katalysatorsysteme sind $\text{WCl}_6/\text{EtOH}/\text{EtAlCl}_2$, $\text{WCl}_6/\text{Et}_2\text{O}/\text{SnR}_4$, $[\text{MoCl}_2(\text{NO})_2(\text{PR}_3)_2]/\text{RAlCl}_2$ und $\text{ReCl}_5/\text{Al}_2\text{O}_3$. Der Zusatz geringer Mengen an sauerstoffhaltigen Verbindungen (ROH, ROR, O_2) steigert die Aktivität. Diese Katalysatoren sind gewöhnlich bei Raumtemperatur aktiv. Katalysatoren auf der Basis später Übergangsmetalle wie Ruthenium und Osmium (z. B. $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{tos})_2$; $\text{tos} = \text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$) sind zwar deutlich weniger aktiv als Salze früher Übergangsmetalle,^[38] im Unterschied zu anderen Systemen tolerieren sie aber polare funktionelle Gruppen einschließlich protischer Verbindungen wie Wasser.^[39] Die auf Übergangsmetallsalzen basierenden „klassischen“ Katalysatoren lassen sich zwar leicht herstellen, sind aber im Hinblick auf die tatsächlich aktive katalytische Komponente schlecht definiert, da nur wenig Metall am katalytischen Geschehen direkt beteiligt ist. Ihre Aktivität läßt sich daher nur begrenzt kontrollieren, was eine gezielte Anwendung in der organischen Synthese erschwert.

Ein wesentlicher Fortschritt war die Identifizierung von Methyltrioxorhenium (MTO) als eigentliche Katalysatorvorstufe im System $\text{Re}_2\text{O}_7/\text{SnMe}_4$ und seine Synthese durch Herrmann und Mitarbeiter.^[40, 41] Auf sauren Metalloxydträgern immobilisiertes MTO (z. B. $\text{MTO}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$) katalysiert bereits bei Raumtemperatur Selbstmetathesen von Allylhalogeniden, -ethern und -silanen, von ungesättigten Carbonsäureestern und Nitrilen sowie Ethenolysen und Ringschlußmetathesepolymerisationen.^[42] Auf der Grundlage von $\text{Tris}(\text{neopentyl})\text{nitridomolybdän}(\text{VI})$ wurde von Herrmann et al.^[43] erst kürzlich eine weitere molekular definierte, oberflächengebundene Carbenvorstufe vorgestellt. Das Anwendungsspektrum der Olefinmetathese im Bereich der organischen Synthese wurde vor allem durch die Einführung stabiler Alkylidenmetallverbindungen deutlich erweitert (Schema 4).

Die ersten Katalysatoren dieser Art wurden von Osborn et al.^[44–48] (z. B. **1**) sowie von Schrock et al.^[49–53] (z. B. **2**) durch thermische H_2 -Abstraktion erhalten. Die Mehrzahl der



Schema 4. Ausgewählte stabile Metallcarbeninitiatoren.

im folgenden beschriebenen Anwendungen basiert jedoch auf den von Schrock und Mitarbeitern^[54] vorgestellten vierfach koordinierten Neopentyliden- und Neophyliden-Komplexen des Molybdäns (**3** in Schema 4) sowie auf den von Grubbs und Mitarbeitern^[55–58] entwickelten Rutheniumalkylidenverbindungen (**4** in Schema 4). Die als Katalysatoren eingesetzten stabilisierten Alkylidenübergangsmetallkomplexe werden korrekterweise als Initiatoren bezeichnet, da sie zunächst durch Alkylidenaustausch mit einem Olefin in den katalytisch wirksamen Metall-Carben-Komplex umgewandelt werden müssen. Die Initiierungsgeschwindigkeit ist im Fall von **3** sehr hoch und hängt bei **4** stark vom Rest R' ab. Ein wesentlicher Vorteil der neuen Rutheniumkatalysatoren wie **4c** ist die sehr schnelle Initiierung. Die Abhängigkeit der Katalysatoraktivität vom Liganden äußert sich bei **4** in der im Vergleich zu **4a** wesentlich höheren Metatheseaktivität von **4b**. Sowohl **3b** als auch **4c** sind kommerziell erhältlich. Anders als **3** tolerieren die Grubbs-Alkylidenrutheniumkomplexe viele polare funktionelle Gruppen und sind weniger empfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff. Sie erfüllen damit ein wichtiges Kriterium für den Einsatz in der organischen Synthese. Darüber hinaus sind sie durch Ringöffnung von Cyclopropanen^[55, 56] (**4a** und **4b**) oder durch Carbentransfer in Gegenwart von Diazalkanen^[57, 58] (z. B. **4c**) vergleichsweise leichter zugänglich. Die geringere Toleranz der Schrock-Molybdänkomplexe gegenüber funktionellen Gruppen wird oft durch eine wesentlich höhere Metatheseaktivität kompensiert, die auch die Umsetzung von Olefinen mit sterisch anspruchsvoll substituierten Doppelbindungen ermöglicht. Zusätzlich zu den Grubbs-Ruthenium(II)-Komplexen wurden Allylruthenium(IV)-Komplexe vorgestellt, die in Gegenwart aliphatischer Diazoverbindungen hochaktive Metathesekatalysatoren sind.^[59]

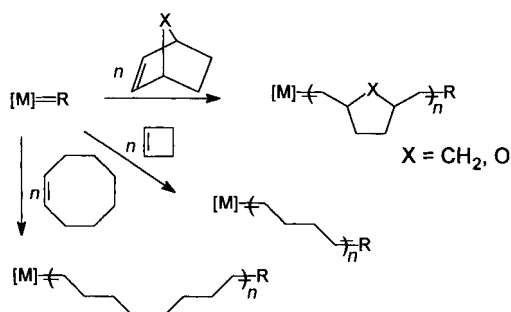
Im Hinblick auf die mehrfache Verwendung der teuren Alkylidenmetallkomplexe und auch um eine Verunreinigung der Syntheseprodukte mit dem verwendeten Metall zu vermeiden, erscheint eine Immobilisierung des Katalysators an einen polymeren Träger interessant. Erste Versuche in dieser Richtung mit Ruthenium-Carben-Komplexen vom Typ **4** stellten Grubbs et al. vor.^[60] Die an Polystyrol (2% Divinylbenzol (DVB)) gebundenen Katalysatoren weisen zwar geringere Metathesege-

schwindigkeiten auf als die entsprechenden löslichen Systeme, sind dafür aber wesentlich langlebiger.

Die vor kurzem entwickelten photoaktivierbaren Metathesekatalysatoren^[61, 111, 112] sind von großem Interesse für Anwendungen bei Polymerisationen.

4. Aktuelle Entwicklungen in der Polymersynthese

Die seit langem bekannte Ringöffnungsmetathesepolymerisation^[11] (ROMP) wurde in zahlreichen Übersichtsartikeln^[34, 35, 61–66] beschrieben. Das Anwendungspotential dieser Methode wurde durch die Entwicklung hochaktiver und definierter Alkyldenmetallkomplexe beträchtlich erweitert. Anders als „klassische“ Katalysatoren ermöglichen moderne Alkyldenmetallinitiatoren durch ihre hohen Metatheseaktivitäten und Initiierungsgeschwindigkeiten die Durchführung „lebender“ Polymerisationen, da die bei der Ringöffnung gebildeten Metallcarbenzwischenstufen bezogen auf die Zeitskala der Polymerisation stabil sind.^[35] Wie Schema 5 zeigt, bleibt der katalytische Metallkomplex bei der lebenden ROMP auf der wachsenden Polymerkette. Als Monomere dienen gespannte cyclische Olefine, deren Doppelbindungen wegen der Ringspannung hochselektiv mit dem Katalysator reagieren sowie die Produktbildung begünstigen.

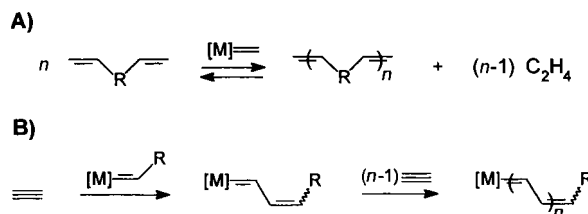


Schema 5. „Lebende“ ROMP gespannter Cycloolefine.

Als Monomere dienen gespannte cyclische Olefine, deren Doppelbindungen wegen der Ringspannung hochselektiv mit dem Katalysator reagieren sowie die Produktbildung begünstigen.

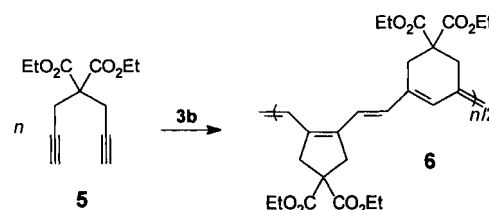
Da die Polymerisation durch Zugabe eines Aldehyds (z. B. Benzaldehyd) gezielt abgebrochen werden kann – es findet eine Sauerstoffübertragung auf den Katalysator statt –, sind Polymere definierter Kettenlänge gut zugänglich. Durch alternierende Zugabe von zwei oder mehreren Monomeren zur lebenden Kette können definierte Blockcopolymere hergestellt werden.^[67–69]

Eine noch relativ junge Polymerisationsvariante ist die acyclische Dien-Metathese^[70] (ADMET), bei der terminale Diene (z. B. 1,9-Decadien, 1,5-Hexadien) als Ausgangsverbindungen dienen. Auch die Polymerisation funktionalisierter^[71–75] sowie konjugierter^[76] Olefine wurde untersucht. Sie verläuft als schrittweise gekreuzte Metathese der terminalen Doppelbindungen (Schema 6 A). Anders als bei der ROMP, die atomökonomisch abläuft, führt bei der ADMET das Entweichen des Nebenprodukts Ethen in stöchiometrischen Mengen zu einem irreversiblen Reaktionsverlauf.^[74–78] Diese nichtlebende Polymerisation liefert Produkte höherer Dispersität mit (*E*)- und (*Z*)-Doppelbindungen.



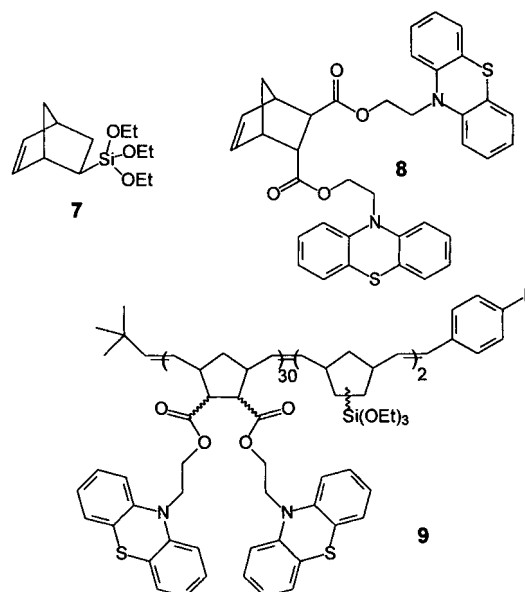
Schema 6. Acyclische Metathesepolymerisation (ADMET) von A) Dienen und B) Acetylenen.

Seit längerem bekannt ist die Metathese von Acetylenen,^[79, 80] doch ermöglichte erst die Entwicklung der neuen Alkyldenmetallinitiatoren die Durchführung lebender Polymerisationen.^[81] Der Mechanismus entspricht dem Vorschlag von Chauvin,^[13] wobei konjugierte Metall-Carben-Komplexe resultieren. Bei Verwendung unsymmetrisch substituierter Acetylene erhält man zwei isomere Carben-Komplexe, was die Reaktionskontrolle erschwert. Eine interessante Variante der Acetylenpolymerisation ist die Cyclopolymerisation von Derivaten des 1,6-Heptadiins.^[82–88] Ausgehend von Diethyldipropargylmalonat **5** stellten Schrock und Mitarbeiter mit **3b** durch lebende Polymerisation das Cyclopolymer **6** mit sehr geringer Dispersität her (Schema 7).^[35]



Schema 7. Molybdänkatalysierte Cyclopolymerisation von Diethyldipropargylmalonat.

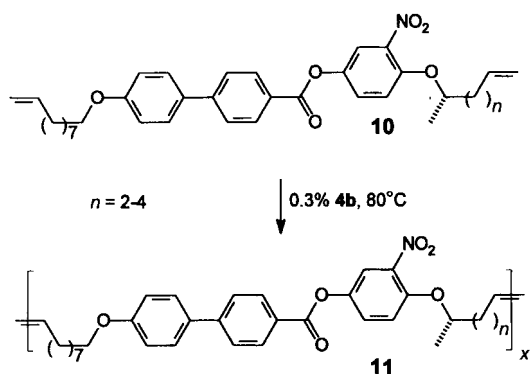
Moderne Katalysatoren ermöglichen den gezielten Aufbau von Metall- und Halbleiterclustern^[89–94] sowie von redoxaktiven Polymeren.^[95, 96] Das in Schema 8 dargestellte redoxaktive Copolymer **9**, das für die direkte Belegung von Elektrodenoberflächen geeignet ist.



Schema 8. Das durch ROMP aus **7** und **8** hergestellte, redoxaktive Copolymer **9**, das für die direkte Belegung von Elektrodenoberflächen geeignet ist.

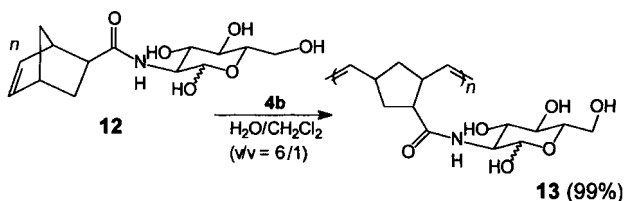
Polymer **9** wurde durch molybdänkatalysierte Copolymerisation der Monomere **7** und **8** erhalten.^[97] Während die redoxaktiven Eigenschaften von **9** auf die Seitenkette von **8** zurückzuführen sind, ermöglicht die Triethoxysilylfunktion eine effiziente, direkte Fixierung des Polymers auf unterschiedlichen Elektrodentypen.

Auch flüssigkristalline Polymere^[83, 98–104] sind durch Polymerisation geeigneter Monomere ohne weiteres zugänglich. Während Polymere mit mesogenen Seitenketten durch Ringöffnungspolymerisation hergestellt werden, eröffnet die ADMET den Zugang zu Hauptkettenflüssigkristallinen. Eine interessante Anwendung auf diesem Gebiet ist die in Schema 9 dargestellte rutheniumkatalysierte Polymerisation mesogener „ α,ω -Diene“ zu oligomeren ferroelektrischen Flüssigkristallen wie **11**.^[105]



Schema 9. Synthese des hauptkettenflüssigkristallinen Polymers **11** durch ADMET.

Die ausgeprägte Toleranz des Grubbs-Rutheniumkatalysators **4b** ermöglichte die ROMP des ungeschützten zuckersubstituierten Norbornens **12** (Schema 10) in einem wässrig-organischen Zweiphasensystem.^[106]



Schema 10. Rutheniumkatalysierte ROMP des ungeschützten zuckersubstituierten Norbornens **12**.

Mit **4c** wurden sogar lebende Polymerisationen in überwiegend wässrigen Lösungen^[107] beschrieben.

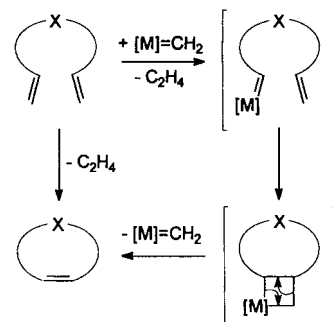
Ein grundsätzliches Problem der Polymerisation ist die Kontrolle der Stereochemie. Außer der *cis/trans*-Isomerie können Polymere mit chiralen Zentren neben der entstehenden Doppelbindung unterschiedliche Taktizitäten aufweisen. Durch Wahl geeigneter Liganden sind all-*cis*- und all-*trans*-Polymere mit zum Teil einheitlicher Taktizität zugänglich. So liefert 2,3-Bis(trifluormethyl)norbornadien bei Einsatz des Hexafluor-*tert*-butoxid-Katalysators **3b** ausschließlich das *cis*-Polymer^[108] (75 % taktisch), bei Verwendung des *tert*-Butoxid-Katalysators **3a** das entsprechende all-*trans*-Polymer (ca. 100 % taktisch).^[109] Darüber hinaus kann die Konfiguration durch Einsatz chiraler

Katalysatoren kontrolliert werden. So wurde unter Verwendung der racemischen Form von $[\text{Mo}(\text{CHCMe}_2\text{Ph})(\text{N}-2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)\{\text{BINO}(\text{SiMe}_2\text{Ph})_2\}]$ (BINO = 1,1'-Binaphthyl-2,2'-dioxy) vollständig taktisches all-*cis*-Poly(dicarbomethoxynorbornadien) sowie all-*cis*-Poly(2,3-bis(trifluormethyl)norbornadien) erhalten.^[110]

Olefinmetathesen können auch photochemisch initiiert werden. So lassen sich Sandwichkomplexe der Form $[(\eta^6\text{-aren})\text{Ru}(\eta^6\text{-aren})]^{2+}$ und Nitril-Komplexe der Form $[\text{Ru}(\text{NCR})_6]^{2+}$ durch UV-Strahlung aktivieren^[61, 111] und ermöglichen damit die Durchführung photoinduzierter Ringöffnungsmetathesepolymerisationen (PROMP). Die katalytisch inaktiven Sandwichkomplexe werden durch photoinduzierte Solvation des Metalls aktiviert. Da $[\text{Ru}(\text{solvens})_6]^{2+}$ als katalytisch aktiver Komplex fungiert, entspricht die PROMP mit Rutheniumsandwichkomplexen der ROMP mit $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ (tos)₂. Dieser ist der aktivste bislang bekannte Rutheniumkomplex für die Polymerisation gespannter cyclischer Olefine in wässrigen Lösungen.^[39] Die Nitril-Komplexe werden durch photoinduzierte Labilisierung der äußerst stabilen Ru-CN-Bindung und dem damit verbundenen Ligandenaustausch aktiviert. Als katalytisch aktive Spezies werden Komplexe des Typs $[\text{Ru}(\text{NCR})_{6-x}(\text{H}_2\text{O})_x]^{2+}$ diskutiert. Bei beiden Katalysatorsystemen findet man die für nichtlebende Polymerisationen typische, nichtlineare Abhängigkeit des Molekulargewichts des polymeren Produkts vom Monomer/Katalysator-Verhältnis. Auch erste PROMP auf der Grundlage photochemisch gebildeter Katalysatoren vom Schrock-Typ wurden vorgestellt.^[112]

5. Ringschlußmetathese (RCM)

Die intramolekulare Olefinmetathese von α,ω -Diolefinen führt zu cyclischen Produkten (Schema 11). Triebkraft der Reaktion ist die Abspaltung des leicht flüchtigen Ethylens. Derartige Ringschlußmetathesen (RCM) wurden schon recht früh, beispielsweise von Tsuji und Hashiguchi^[113] sowie Villemain,^[114]



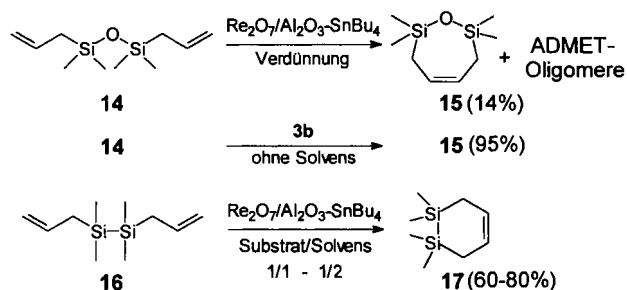
Schema 11. Mechanismus der RCM.

präparativ genutzt, setzten sich zunächst aber als Methode nicht durch. In den letzten Jahren sind auf diesem Gebiet erhebliche Aktivitäten zu beobachten. Die Vielseitigkeit des Molybdänkatalysators **3b** und der Rutheniumkomplexe **4b,c** bei der Carbo- und Heterocyclisierung unterschiedlich großer Ringe auch in Anwesenheit diverser funktioneller Gruppen wurde anhand zahlreicher Beispiele demonstriert. Solche RCM haben sich als Schlüsselreaktionen in Totalsynthesen bewährt.

5.1. Synthese fünf- bis siebengliedriger Ringe

Acyclische Diene können als Substrate für die Metathesepolymerisation (ADMET) oder für Ringschlußreaktionen (RCM) dienen. Welcher Reaktionspfad beschritten wird, hängt im wesentlichen von der Ringgröße und der Verdünnung sowie vom Substrat und vom Katalysator ab. Vierringe lassen sich nicht herstellen. Fünf- bis siebengliedrige Ringe sollten sich wegen der niedrigen Ringspannung besonders leicht bilden.

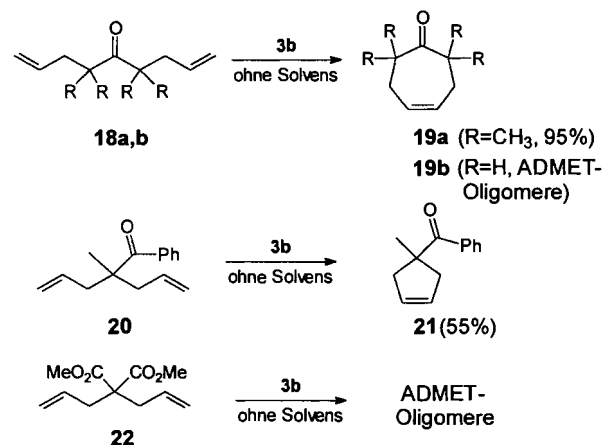
Die Bedeutung des Katalysators läßt sich am Beispiel der Umsetzung von **14** zu **15** verdeutlichen (Schema 12). Das heterogene Rheniumsystem liefert selbst bei höherer Verdünnung



Schema 12. RCM bei unterschiedlichen Verdünnungen.

hauptsächlich Oligomere und den Siebenring bestenfalls als Nebenprodukt.^[115] Der homogene Schrock-Molybdänkomplex hingegen gibt ausgehend vom gleichen Substrat auch ohne Solvens das Cyclisierungsprodukt in hohen Ausbeuten.^[116] Der Rheniumkatalysator versagt nicht grundsätzlich bei der RCM. So entsteht das Disilacyclohexen **17** selbst bei erhöhter Konzentration noch in brauchbaren Ausbeuten,^[115] aber statt eines vergleichbaren Fünfrings erhält man mit dem gleichen Katalysator wiederum bevorzugt Oligomere.

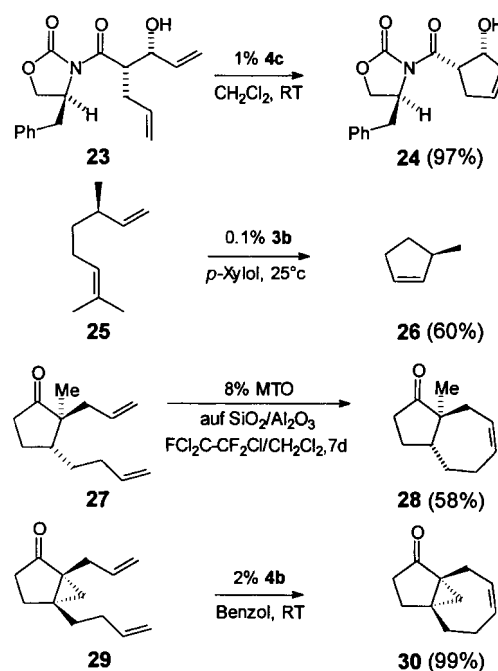
Intermolekulare Olefinmetathesen acyclischer Diene können in der Regel nach dem Verdünnungsprinzip zurückgedrängt werden. Eine RCM bei höheren Konzentrationen ist dagegen unter anderem wegen des schnelleren Umsatzes vorteilhaft. Die erforderliche Verdünnung ist bei gegebener Ringgröße oft stark substituentenabhängig. Forbes et al. berichteten über Systeme, bei denen der Ringschluß mit **3b** durch den Thorpe-Ingold-Effekt begünstigt wird und auch ohne Solvens möglich ist (Schema 13).^[116] Wegen der geminalen Dimethylgruppen liefert **18a**



Schema 13. Olefinmetathese ohne Solvens.

in hoher Ausbeute den Siebenring **19a**, während **18b** unter den gleichen Bedingungen ausschließlich intermolekular reagiert. Die Reaktionswege sind im Einklang mit Ergebnissen von MM2-Kraftfeld-Rechnungen. Das unterschiedliche Reaktionsverhalten der beiden Diallylderivate **20** und **22** ist dagegen weniger gut vorhersehbar. **20** cyclisiert selbst noch in Substanz, **22** dagegen nur in Lösung.^[117]

Die RCM zu fünf- bis siebengliedrigen Carbocyclen gelingt oft problemlos, erfordert aber in Abhängigkeit von den funktionellen Gruppen und den sterischen Bedingungen die Wahl des geeigneten Katalysators. Eine wertvolle Bereicherung ist der Grubbs-Rutheniumkomplex **4c**. Er weist eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf; beispielsweise kann der durch Aldoladdition hergestellte Allylalkohol **23** glatt zu dem fast enantiomerenreinen Cyclopentenol **24** cyclisiert werden (Schema 14), einer Vorstufe für ein carbocyclisches Nucleo-

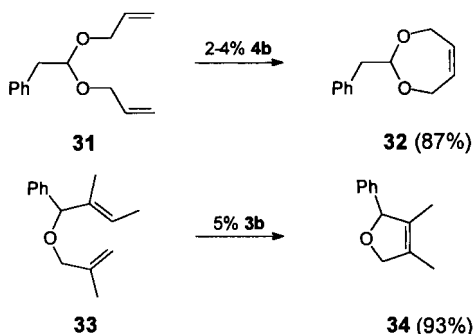


Schema 14. Carbocyclische Ringschlüsse. RT = Raumtemperatur.

sid.^[118] Das für die Synthese chiraler Polymere interessante optisch aktive Methylcyclopenten **26** wurde von Sita mit lediglich 0.1% Molybdänkatalysator **3b** aus β -Citronellen erhalten.^[119] Die recht geringe Katalysatormenge ist vermutlich auf das Fehlen von Heteroatomen und die Eignung von **3b** zur Metathese höher substituierter Olefine zurückzuführen. **25** läßt sich zwar auch mit **4c** cyclisieren, die Reaktion benötigt allerdings höhere Katalysatormengen.^[117] Die von uns hergestellten Perhydroazulene demonstrieren die Eignung der Metathese zum Aufbau kondensierter Systeme.^[120] Im Unterschied zu **28** ist der stärker gespannte Tricyclus **30** mit MTO nicht zugänglich, wird hingegen mit **4b** nahezu quantitativ gebildet.^[121]

Olefinmetathesen mit Allylalkoholen sind nicht unproblematisch, da einige Katalysatoren durch β -Eliminierung des entstehenden Carben-Komplexes verbraucht werden. Die neue Generation der Rutheniumkomplexe **4b** und **4c** und der Molybdänkatalysator **3b** tolerieren anstandslos Allylether und -acetale

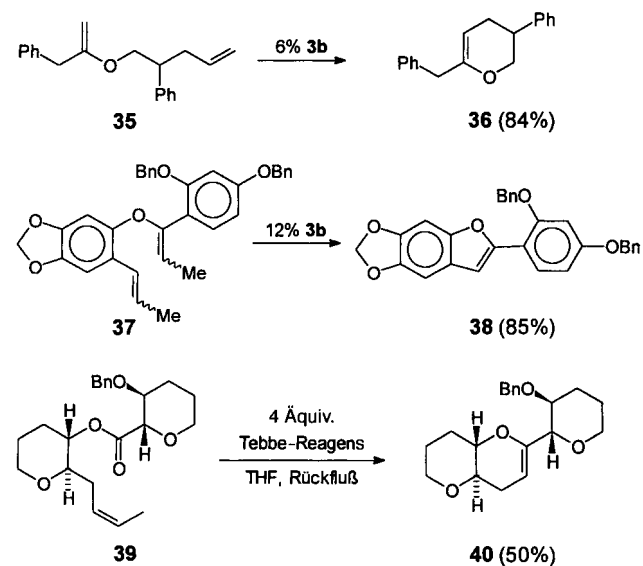
und sind deshalb zur Herstellung cyclischer Ether bestens geeignet. Die Geschwindigkeit der RCM korreliert mit dem Substitutionsgrad der Olefine und mit der Ringgröße. Siebenringe und höher substituierte Alkene erfordern in der Regel längere Reaktionszeiten. Beispiele für die Synthese cyclischer Ether zeigt Schema 15. Für die Cyclisierung zu siebengliedrigen Ringen wie



Schema 15. Synthesen cyclischer Ether.

32 eignen sich beide Katalysortypen, wobei der besser zugängliche und weniger empfindliche Rutheniumkatalysator bevorzugt wird.^[122] Ringschlußmetathesen mit di- oder gar trisubstituierten Doppelbindungen erfordern aber meist den reaktiveren Schrock-Komplex **3b**.^[123] Die erfolgreiche RCM zu **34** unterstreicht die prinzipielle Eignung der Metathese zum Aufbau tetrasubstituierter Doppelbindungen.

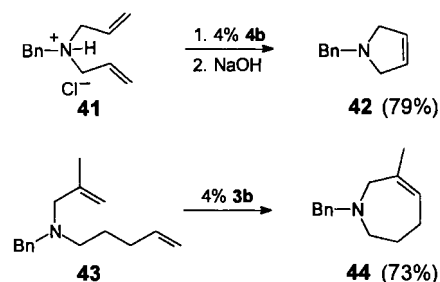
Wie Grubbs et al. gezeigt haben, reagiert **3b** auch mit Enol-ethern und eröffnet damit vielfältige Möglichkeiten zur Herstellung von O-Heterocyclen wie dem Dihydropyran **36** oder dem Benzofuran **38** (Schema 16).^[124] Je nach Lage der Enoletherdoppelbindung eignet sich die RCM auch zur Herstellung enolisierter cyclischer Ketone. Die eingesetzten Enolether sind durch Carbonyl-olefinierung der Ester nach Utimoto-Takai oder mit dem Tebbe-Reagens erhältlich.^[125, 126] Auch mit dem Tebbe-Reagens selbst sind unter drastischen Bedingungen Metathesen möglich. Somit läßt sich die Olefinierung eines Esters mit einer



Schema 16. Synthesen cyclischer Enolether.

RCM kombinieren. Derartige Cyclisierungen wurden kürzlich von Nicolaou et al. zur Synthese von Ringen des Typs **40** verwendet,^[128] die als Untereinheiten natürlich vorkommender neurotoxischer Polyether von Interesse sind.^[128, 174] Die zweistufige Reaktionssequenz, bei der zuerst eine Olefinierung stattfindet, erfordert allerdings für den Metatheseschritt einen Überschuß an metallorganischem Reagens. Katalytische Cyclisierungen mit **3b** zu Brevetoxin-Untereinheiten wurden von Clark und Kettle beschrieben.^[129] **4c** hingegen ist für derartige Ringschlußreaktionen ungeeignet.

Diverse Arbeiten der letzten Jahre haben die Verwendbarkeit der RCM auch zum Aufbau von N-Heterocyclen gezeigt. Wegen der großen Bedeutung stickstoffhaltiger Verbindungen, beispielsweise in der Alkaloid- und Wirkstoffsynthese, ist die Methode eine wesentliche Bereicherung der Synthesechemie. Die Ringschlußreaktionen sind in einigen Fällen nicht unproblematisch, da die Katalysatoren durch die Komplexbildung mit Aminen und Amiden inhibiert werden können. RCM mit basischen Aminen bereiten selbst mit den gegenüber vielen funktionellen Gruppen inerten Grubbs-Rutheniumkatalysatoren erhebliche Probleme. So konnte Benzylallylamin erst nach Überführung in das Hydrochlorid **41** cyclisiert werden (Schema 17).^[122] Da-

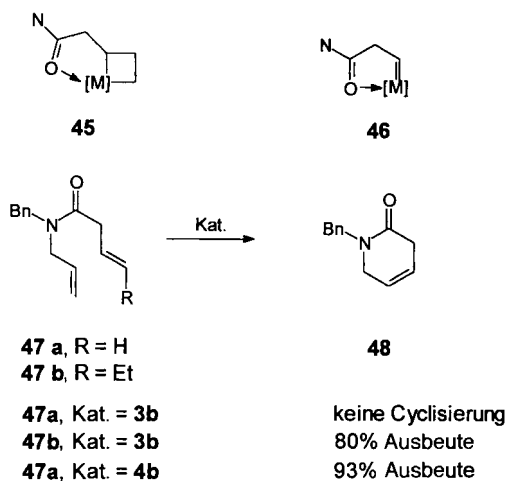


Schema 17. RCM tertiärer Amine.

gegen werden tertiäre Amine mit dem ansonsten sehr viel empfindlicheren Schrock-Komplex **3b** in weiten Grenzen glatt zu N-Heterocyclen wie **44** umgesetzt.^[130] Wir fanden, daß die katalysatorinhibierende Komplexbildung durch das basische Stickstoffatom oft durch sterische Hinderung unterdrückt werden kann.

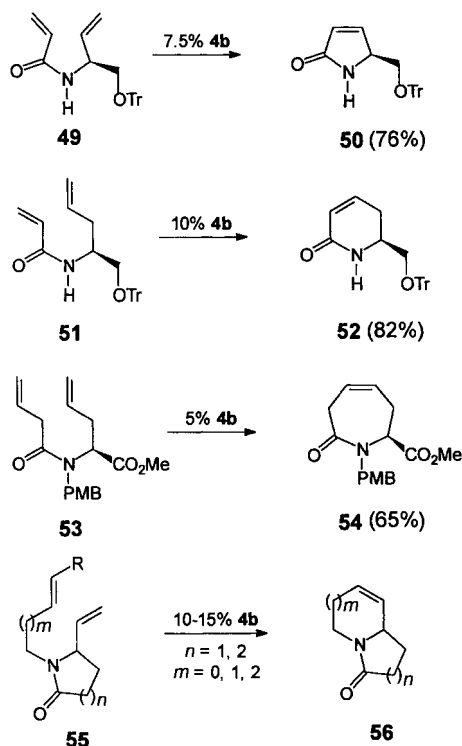
3b eignet sich für die RCM basischer tertiärer Amine, macht aber bei der Umsetzung einiger Amide Probleme. Bei Reaktionen mit α,β - oder β,γ -ungesättigten Verbindungen kann der Katalysator durch eine intramolekulare Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe (**45** und **46**, Schema 18) inhibiert werden. Grubbs konnte diese Probleme durch Verwendung höhersubstituierter Doppelbindungen lösen.^[130] Die ringschlußinitiiierende erste Metathesereaktion läßt sich durch sterische Effekte dirigieren. Ein primärer Angriff an der N-Allylgruppe von **47b** vermeidet die Bildung inhibierender Chelate. **47a** läßt sich hingegen mit **3b** nicht cyclisieren. Glücklicherweise ergänzen sich auch in diesem Fall die beiden bereits genannten Katalysatortypen. **4b** oder **4c** haben mit α,β - oder β,γ -ungesättigten monosubstituierten Amiden wie **47a** erheblich weniger Probleme und liefern **48** in guten Ausbeuten (Schema 18).

Die Grubbs-Rutheniumkatalysatoren sind in vielen Fällen auch in Gegenwart freier NH-Amide aktiv. Daraus ergeben sich interessante Einsatzmöglichkeiten für die Umsetzung von Ami-



Schema 18. Einflüsse komplexierender Strukturelemente.

nosäuren und Peptiden.^[131] Die Toleranz dieser funktionellen Gruppe ist allerdings nicht allgemeingültig. Wir haben ausgehend von optisch aktivem Vinyl- und Allylglycin durch RCM diverse Pyrrolidin- und Piperidinderivate hergestellt (Schema 19).^[132] Dabei fanden wir, daß die NH-Amide **49** und **51**



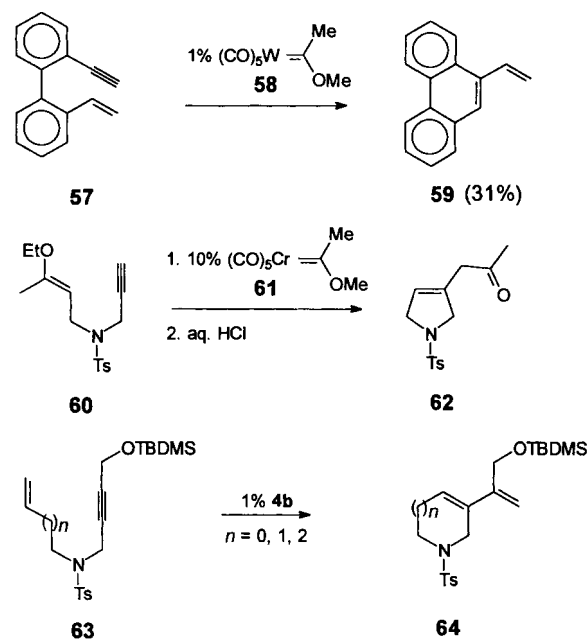
Schema 19. Synthese substituierter N-Heterocyclen. Tr = Ph₃C, PMB = *p*-Me-OC₆H₄CH₂.

glatt cyclisiert werden. Der Ringschluß derartiger Verbindungen ist offenbar durch die sterische Abschirmung der NH-Gruppe durch die benachbarte Tritylgruppe begünstigt. Sterisch weniger anspruchsvolle Schutzgruppen liefern bei der RCM wesentlich geringere Ausbeuten. Ähnliche Effekte fanden auch Rutjes et al. bei Aminosäuresynthesen.^[133] Bei der Cyclisierung von Amiden des Allylglycins erwies sich die zusätzliche Blockierung des

Stickstoffatoms als vorteilhaft. Setzt man beispielsweise statt des *p*-Methoxybenzyl-geschützten Amids **53** die korrespondierende NH-Verbindung ein, so sinkt die Ausbeute bei der Cyclisierung auf 20%. Auch Guibé et al. verwendeten ein geschütztes Amid zur Synthese eines ungesättigten Sechsringlactams.^[134] Zahlreiche biologisch interessante Alkaloide enthalten Pyrrolidin-, Indolizidin- oder Chinolizidinringsysteme, die ebenfalls durch RCM zugänglich sind. Martin et al. synthetisierten aus Succinimid oder Glutarimid Amide des Typs **55**, die molybdänkatalysiert Bicyclen des Typs **56** lieferten.^[135] Wir konnten ähnliche Bicyclen mit **4b** herstellen, allerdings gelang damit keine Cyclisierung zum stärker gespannten Pyrrolizidinon.^[136]

Ringschlußmetathesen wurden auch zur Synthese von Phosphor- und Schwefelheterocyclen genutzt.^[137, 138] Diese funktionellen Gruppen werden nur von wenigen Katalysatoren toleriert. So wird Dialkylsulfid mit **4c** nicht umgesetzt. Die RCM zum 2,5-Dihydrothiophen gelingt mit **3b** dagegen glatt und wurde auch mit einem Aryloxo(chloro)neopentylidenwolframkomplex beschrieben.^[138, 139]

Dreifachbindungen gehen ebenfalls Metathesereaktionen ein. Ringschlußmetathesen mit Dreifachbindungen sind allerdings seltener. Grundlegende Arbeiten wurden von Katz^[140] durchgeführt, der das konformativ eingeschränkte Enin **57** mit dem Wolfram-Carben-Komplex **58** als Initiator in mäßiger Ausbeute cyclisieren konnte (Schema 20). Als katalytisch aktive Spezies

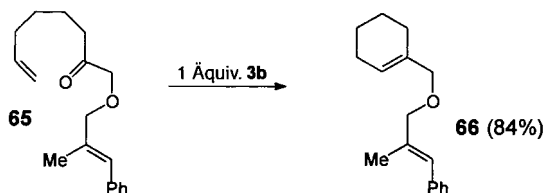


Schema 20. RCM mit Eninen. Ts = *p*-MeC₆H₄SO₂, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

ist ein Methylidenwolframkomplex anzunehmen. Über Heterocyclisierungen mit dem Fischer-Chrom-Carben-Komplex **61** berichtete Mori.^[141, 142] Die Cyclisierung zwischen Enolethergruppe und Dreifachbindung unter Bildung des Fünfrings ermöglicht die Regenerierung des Fischer-Komplexes. In Abhängigkeit von den Substituenten der Doppelbindung werden unterschiedliche Enolether sowie deren Hydrolyseprodukte erhalten. Ein positives Beispiel ist die zweistufige Umsetzung von **60** zu **62** (Schema 20). Wesentlich attraktiver ist die RCM von

Eninen des Typs **63**,^[143] die bei relativ geringer Katalysatormenge und besser zugänglichen Substraten mit guten Ausbeuten verläuft. Carbocyclisierungen monosubstituierter Acetylene mit $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ und CO wurden von Murai et al. beschrieben.^[144]

Ringschlußmetathesen sind auch zwischen einem Olefin und einer Carbonylverbindung möglich (Schema 21). Dabei wird

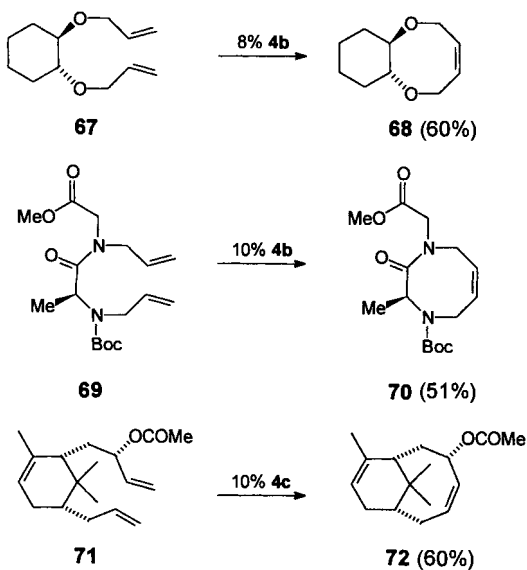


Schema 21. RCM mit einem Keton.

Sauerstoff auf das Metall übertragen, was zur Inaktivierung führt. Die Reaktion ist daher nicht katalytisch. Im Unterschied zu der mit dem Tebbe-Reagens beschriebenen Olefinierungs- und Metathesequenz (siehe **39** → **40**, Schema 16) findet mit **3b** der Primärangriff an der C-C-Doppelbindung statt.^[145] Die Cyclisierung von Estern erfordert den analogen, reaktiveren Wolframkomplex **2b**.^[146]

5.2. Synthese mittlerer und großer Ringe

Die Effizienz einer Cyclisierungsmethode läßt sich häufig bei der Herstellung mittlerer Ringe erkennen. Auch hier scheint die Metathese recht leistungsfähig zu sein. Eine besondere Herausforderung sind Achtringsynthesen, da die hierfür erforderlichen Olefine oft geeignete Monomere für die ROMP sind. Das Gleichgewicht zwischen der RCM und der ROMP wird sicherlich durch die Ringspannung beeinflusst. Bei der Achtringcyclisierung von Dialylethern stellte Grubbs einen relativ glatten Ringschluß von **67** fest (Schema 22), während die analoge *cis*-konfigurierte Verbindung den stärker gespannten Achtring nur in 20 % Ausbeute lieferte.^[147]

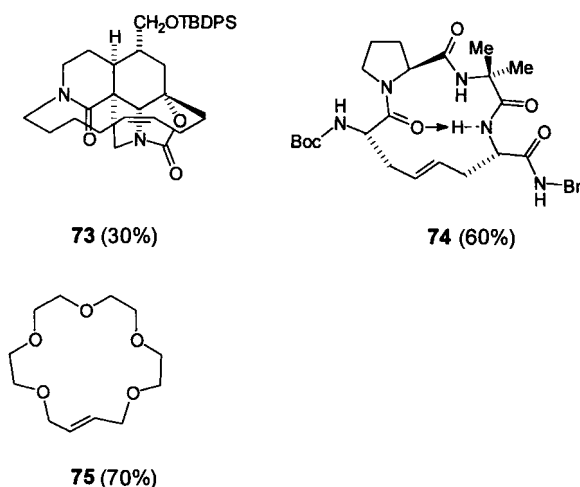


Schema 22. Synthese von Achtringen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Bei derartigen Cyclisierungen, die mit bimolekularen C-C-Verknüpfungen konkurrieren können, ist auf hohe Verdünnungen zu achten. Eine konformativ begünstigte Achtringcyclisierung lieferte aus einem Dipeptid bei einer Konzentration von 0.005 M das Diazocin **70** in 51 % Ausbeute (Schema 22). Ersetzt man den Allylamidrest durch eine Allylestergruppe, dann findet unter sonst gleichen Bedingungen wegen der veränderten Konformation keine Cyclisierung statt. Über die Synthese von Acozinsystemen, die in diversen Naturstoffen enthalten sind, mit der RCM berichteten Grubbs et al., Martin et al. sowie Winkler et al.^[147–150] Die Metathese wurde auch zur Herstellung unterschiedlicher Carbocyclen verwendet.^[147] Wir konnten kürzlich den rutheniumkatalysierten Ringschluß von **71** zur Synthese der AB-Taxaneinheit **72** nutzen, einer durch die geminale Dimethylgruppe und den anellierten Sechsring stark gespannten Verbindung.^[151]

Die Achtringcyclisierung ist jedoch nicht die größte Herausforderung. Problematischer sind Ringschlußmetathesen zu neungliedrigen Ringen. Bei RCM mit Lactamen erhielten Barrett, Giles et al. mit **3b** den Achtring in 53%, den homologen Neunring aber nur in 12 % Ausbeute.^[152] Ähnliche Beobachtungen machten auch Clark und Kettle bei der Cyclisierung zu Brevetoxin-Untereinheiten.^[153] Über die Synthese anderer mittlerer Ringe ist wenig bekannt.

Größere Ringe sind in der Regel wieder leichter zugänglich, und wegen der Ringgröße ist im allgemeinen die Bildung von *cis*- oder/und *trans*-Doppelbindungen möglich. Die Ausbeuten hängen nicht nur von der Größe der Ringe, sondern auch von der Position der gebildeten Doppelbindung ab. Die RCM wurde zur Synthese sehr verschiedenartiger Substanzklassen erfolgreich eingesetzt (Schema 23). Bemerkenswert ist – trotz der

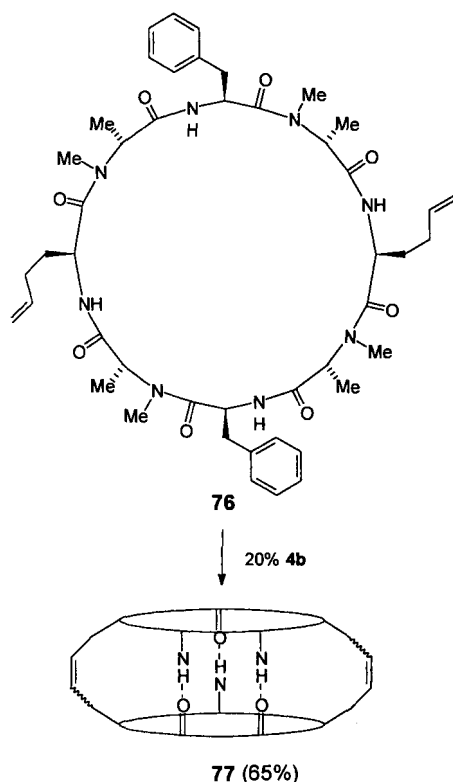


Schema 23. Durch RCM hergestellte Makrocyclen. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

mäßigen Ausbeute – der Aufbau des hochfunktionalisierten Pentacyclus **73**, der das ABCD-Gerüst des Alkaloids Manzamin A enthält.^[154] Die durch **4b** katalysierte Cyclisierung zum 13gliedrigen Ring erforderte eine Reaktionszeit von fünf Tagen. Wesentlich schneller verlief der Ringschluß zum 14gliedrigen Tetrapeptid **74** mit dem gleichen Katalysator.^[131] Bei der Herstellung des acyclischen Peptids verwendete Grubbs racemisches Allylglycin. Aus der Mischung der vier entstan-

nen Diastereomere cyclisierte nur eines. Bei der Umsetzung der reinen Verbindung mit 20 % **4b** in einer Verdünnung von 0.002 M wurde **74** in 60 % Ausbeute erhalten. Neben diesen konformativ begünstigten Cyclisierungen beschrieben z. B. Fürstner et al. Ringschlüsse zu großen und sehr großen Ringen ausgehend von anderen Substraten.^[155] König und Horn gelang mit nur 1 % **4c** bei einer relativ hohen Konzentration von 0.1 M die Synthese von Kronenethern in guten Ausbeuten.^[156] Neben dem 17gliedrigen Ring **75** wurden auch größere benzoanellierte Verbindungen hergestellt.

Die RCM wurde auch im Bereich der supramolekularen Chemie erfolgreich eingesetzt. Wasserman et al.^[157] beschrieben im Zuge von Ringschlußmetathesen zu großen Ringen die Bildung von Catenanen, die entgegen früheren Annahmen durch einen statistischen Einfädelungsprozeß entstehen.^[158] McKerver und Pitarch setzten die Metathese zur Synthese von Käfigverbindungen ein.^[159] Calix[4]arene wurden zweifach mit Pentenylbromid verethert und durch RCM überbrückt. Einer der größten Cyclen, die gezielt durch Metathese aufgebaut wurden, ist der 38gliedrige Ring **77**.^[160] Bei der Synthese wurden supramolekulare Wechselwirkungen zwischen den Cyclopeptidmolekülen **76** genutzt. In unpolaren Solventien bewirken intermolekulare H-Brücken eine zylindrische Anordnung der Moleküle, dabei können sich wegen der C₂-Symmetrie der Peptideinheit zwei diastereomere Dimere bilden. Bei einem befinden sich die Homoallylglycineinheiten in benachbarten Positionen, so daß die nichtkovalenten Wechselwirkungen zur Synthese des tricyclischen zylindrischen Peptids **77** genutzt werden können. Die zweistufige Reaktion mit **4b**, bei der im letzten Schritt eine RCM stattfindet, beeindruckt mit 65 % Ausbeute (Schema 24).

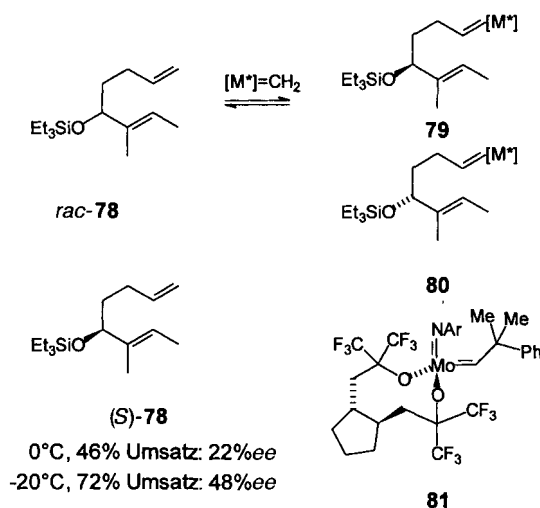


Schema 24. Nutzung des Templateffekts zur Synthese peptidischer Überstrukturen.

Es werden drei Doppelbindungsisomere isoliert. Erwartungsgemäß findet in polaren Solventien wegen fehlender H-Brücken keine Cyclisierung statt.

5.3. Asymmetrische RCM

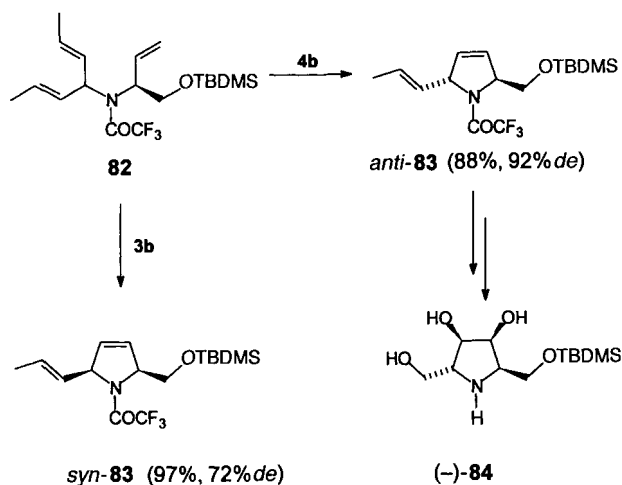
Wegen des großen Synthesepotentials von Ringschlußmetathesen sind asymmetrische Varianten von großer Bedeutung. Auf diesem Gebiet gibt es allerdings noch einen erheblichen Entwicklungsbedarf. Chirale Katalysatoren wurden zwar, wie in Abschnitt 4 erwähnt, bereits für Polymerisationen eingesetzt, ein erstes Beispiel für eine asymmetrische RCM mit einem chiralen Katalysator wurde aber erst kürzlich beschrieben.^[161] Dabei wurde das Konzept verfolgt, Racemate von chiralen Diolefinen des Typs **78** mit dem chiralen Katalysator **81** – einer Variante von **3b** – in diastereomere Metall-Carben-Komplexe zu überführen (Schema 25). Die unterschiedlichen Energien der dia-



Schema 25. Kinetische Racematspaltung durch Olefinmetathese mit **81**.

stereomeren Übergangszustände führen zu unterschiedlichen Cyclisierungsgeschwindigkeiten von **79** und **80** und ermöglichen eine kinetische Racematspaltung. Der Substitutionsgrad der Olefine steuert den Primärangriff. Eine präparative Anwendung des Verfahrens ist angesichts der bislang erreichten ee-Werte noch nicht in Sicht.

Zahlreiche Natur- und Wirkstoffe enthalten α,α' -disubstituierte Heterocyclen. Wir haben deshalb Möglichkeiten für den stereokontrollierten Aufbau dieser Verbindungen durch asymmetrische RCM untersucht. Dabei sollte ein vorhandenes Chiralitätszentrum die Cyclisierung eines prochiralen Diens steuern. Die erforderliche Lenkung des Primärangriffs wurde auch hier durch unterschiedlich substituierte Doppelbindungen erreicht. Überraschenderweise liefert der Ringschluß von **82** mit **3b** das Produkt mit einer *syn*-Anordnung der beiden Substituenten und der mit **4b** bei brauchbarer Diastereoselektivität das *anti*-Isomer von **83** (Schema 26).^[162] Die Katalysatoren bewirken zwar bei der Metathese eine unterschiedliche räumliche Anordnung der Liganden, allerdings ist eine eindeutige Erklärung oder gar die Vorhersage der Selektivitäten derzeit nicht möglich.

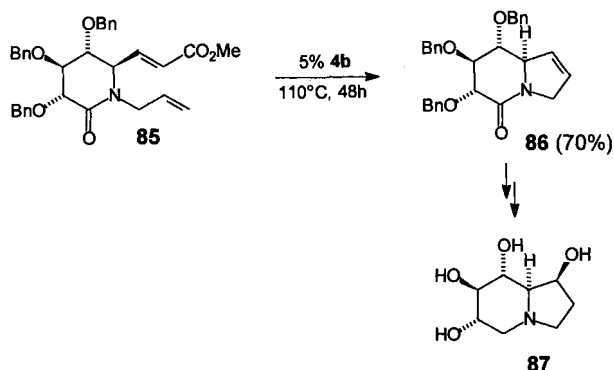


Schema 26. Katalysatorspezifische asymmetrische RCM.

Polyhydroxylierte Pyrrolidine sind als Enzyminhibitoren von Interesse. Wir haben das Verfahren deshalb zur Synthese des Homoazazuckers (-)-84 aus enantiomerenreinem Vinylglycinol verwendet.^[163]

5.4. Naturstoffsynthesen

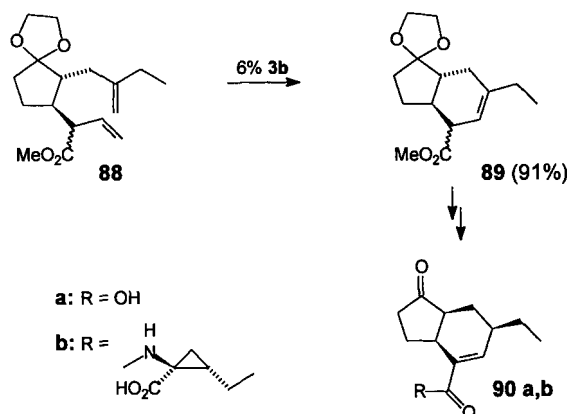
Die Ringschlußmetathese hat sich in der letzten Zeit zu einer effizienten, breit einsetzbaren Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen entwickelt. Wegen der großen Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen findet die Methode zunehmend Anwendung im Bereich der Naturstoffsynthese. Wir haben Ringschlußmetathesen zur Synthese natürlich vorkommender Prolinole verwendet.^[163] (+)-Castanospermin 87 gehört zur gleichen Familie polyhydroxylierter Alkaloide, die als Azaanaloge von Sacchariden von Interesse sind. Overkleef und Pandit synthetisierten aus Tetrabenzylglucopyranose das Lactam 85.^[164] Die RCM, bei der kein leichtflüchtiges Alken, sondern ein durch Wittig-Olefinierung entstandener Acrylester abgespalten wird, erfordert recht drastische Bedingungen (Schema 27). Entsprechende Olefinsubstrate mit zwei terminalen oder einer phenylsubstituierten Doppelbindung cyclisieren zwar wesentlich leichter, sind aber wegen der konkurrierenden Eliminierung von Benzylalkohol bei der Wittig-Reaktion erheblich



Schema 27. Synthese von Castanospermin 87.

schlechter erhältlich. Die mehrstufige Einführung der vierten OH-Gruppe gelang über eine Osmiumtetraoxidoxidation, da Epoxidierungen unbefriedigend verliefen.

Coronatin 90b ist ein stark phytotoxischer Pilzmetabolit, der wegen seiner Analogie zu einigen Phytohormonen von Interesse ist. Wir haben die Coronafacinsäure 90a durch Ringschlußmetathese des Diens 88 hergestellt,^[165] wobei die Doppelbindung in diesem Fall nicht weiter funktionalisiert, sondern isomerisiert wurde (Schema 28). Von dem aus einer Michael-Addition resul-

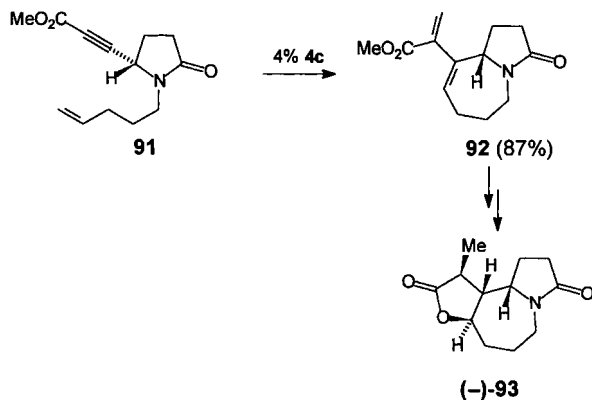


Schema 28. Synthese von Coronafacinsäure 90a.

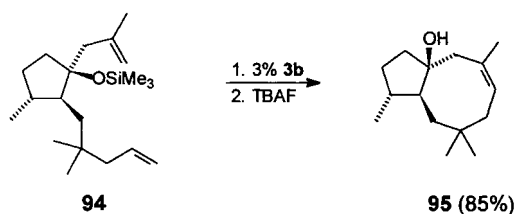
tierenden 1:1-Diastereomergemisch ließ sich mit dem Ru-Katalysator 4b wegen der sterischen Hinderung nur ein Diastereomer cyclisieren. Mit 3b ist die Umsetzung zum Bicyclus 89 vollständig. Bei der RCM mit dem ungeschützten Fünfringketon wird der Katalysator verbraucht, und es findet eine teilweise Carbonyl-olefinierung statt. Entschützen, Esterhydrolyse und saure Isomerisierung führen von 89 zu 90a.

Eine Enin-Metathese zum Siebenring ist der Schlüsselschritt der Totalsynthese von (-)-Stemoamid 93 nach Kinoshita und Mori.^[166] Die Synthese des insektizid wirksamen tricyclischen Alkaloids geht aus von Pyroglutamat, aus dem der Acetylenester 91 enantiomerenrein erhältlich ist. Enin-Metathesen mit einer derartigen funktionellen Gruppe lieferten bei früheren Untersuchungen die Produkte in schlechten Ausbeuten, die auf eine Instabilität der entstehenden estersubstituierten konjugierten Butadieneinheit zurückgeführt wurden.^[143] Im vorliegenden Fall strebte man eine Störung der Konjugation durch sterische Effekte an, und in der Tat liefert die rutheniumkatalysierte RCM in guten Ausbeuten den Bicyclus 92, dessen Estergruppe zur Anellierung des Lactons – über die Säure mit CuBr₂ auf Al₂O₃ – genutzt wurde (Schema 29).

Auch Achtringe sind durch Olefinmetathese zugänglich. Fürstner und Langemann berichteten über eine kurze Synthese des aus Meeresorganismen isolierten Isoprens Dactyol 95 (Schema 30).^[167] 94 wurde in fünf Stufen aus Cyclopentenon hergestellt. Die Synthese des tertiären Alkohols durch Addition einer Methallyl-Verbindung lieferte ein nahezu 1:1-Gemisch der Diastereomere und wurde auch zur Synthese von 3- α -epi-Dactyol verwendet. Der Schutz der OH-Gruppe war essentiell, da der freie Alkohol nach Behandlung mit 3b unverändert zurückgehalten wurde, also den Katalysator offenbar durch Komplexbildung inaktivierte.

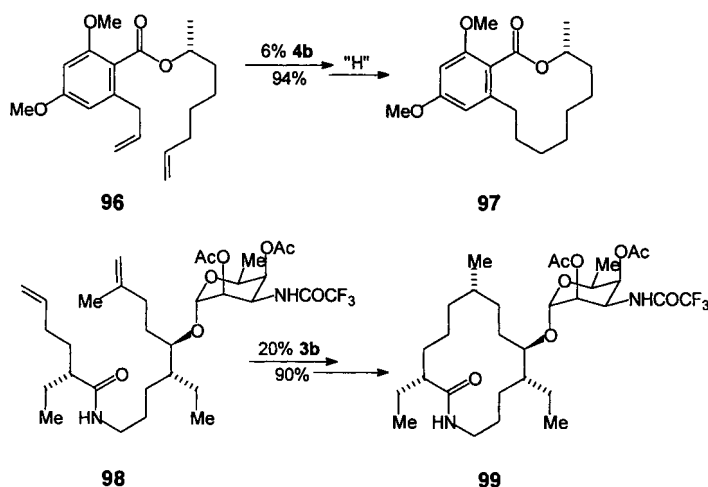


Schema 29. Synthese von Stemoamid 93.



Schema 30. Synthese von Dactyol 95. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Die RCM eignet sich sehr gut für die Synthese großer Ringe. Obwohl zahlreiche Methoden zur Makrolactonisierung bekannt sind, ist es attraktiv, derartige Verbindungen durch Olefinmetathese herzustellen. Der von Fürstner und Kindler gewählte Syntheseweg zum (+)-Lasiodiplodin 97 geht von enantiomerenreinem Propenoxid aus (Schema 31).^[168] Die hervorragende

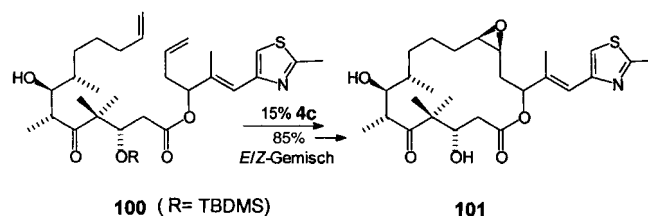


Schema 31. Synthese von Lasiodiplodin 97 und Fluviricin 99.

Ausbeute von 94% beim Cyclisierungsschritt verdeutlicht die Effizienz dieser Ringschlußmethode. Das dabei anfallende Gemisch aus den *E/Z*-Isomeren im Verhältnis von ca. 2.3:1 wird durch Hydrierung vereinheitlicht, das 12gliedrige Lacton 97 ist somit gut zugänglich. Die Synthese des 14gliedrigen Lactams Fluviricin 99 von Hoveyda et al. (Schema 31) ist ein sehr schönes Beispiel für den hohen Entwicklungsstand bei metallkatalysierten Reaktionen.^[169, 170] Die Naturstoffsynthese umfaßt nicht weniger als neun übergangsmetallkatalysierte Reaktionen.

Der Schlüsselschritt, die molybdänkatalysierte RCM des hochfunktionalisierten Diens 98, verläuft mit beachtlich guten Ausbeuten und liefert nahezu ausschließlich das erforderliche (*E*)-konfigurierte Cycloolefin. Die Hydrierung des konformativ verhältnismäßig starren Makrocyclus führt damit zur gewünschten stereochemischen Anordnung der Methylgruppe.

Epothilon A 101 ist ein vielversprechendes neues 16gliedriges Makrolacton, das aus Myxobakterien isoliert wurde.^[171] Es ist über einen dem von Taxol verwandten Wirkmechanismus selektiv cytotoxisch aktiv und hat hohe Erwartungen geweckt. Schon bald nach der Publikation der vollständigen Struktur wurden Totalsynthesen präsentiert. Nicolaou et al. verwendeten als Schlüsselreaktion die RCM.^[172] Die Metathese von 100 gelingt unter milden Bedingungen in 85% Ausbeute (Schema 32)



Schema 32. Synthese von Epothilon A.

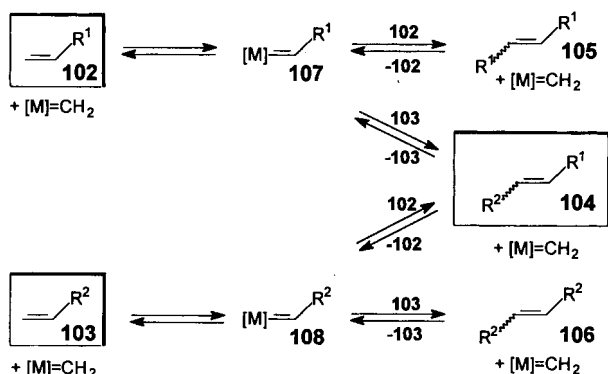
und veranschaulicht einmal mehr das Potential der Ringschlußmetathese zum Aufbau komplexer Moleküle. Weniger zufriedenstellend ist in diesem Fall die mangelnde *E/Z*-Selektivität, da das für die Epoxidierung erforderliche (*Z*)-Isomer nur in 50% Ausbeute erhalten wird. Eine ähnliche Synthesestrategie mit einer RCM als Schlüsselschritt wurde auch von Schinzer et al. beschrieben.^[173] Die *E/Z*-Selektivität der Cyclisierung kann möglicherweise durch Substituenteneinflüsse verbessert werden.^[174]

6. Gekreuzte Metathese

Gekreuzte Metathesen zwischen zwei acyclischen Olefinen eröffnen interessante Möglichkeiten für die Herstellung höher substituierter Alkene. Der Einsatz hochsubstituierter unsymmetrischer Olefine ist angesichts des zu erwartenden komplexen Produktspektrums wenig sinnvoll. Bei Verwendung von Olefinen mit terminaler Doppelbindung entsteht flüchtiges Ethylen als Nebenprodukt, wodurch die Reaktion begünstigt wird. Daher befassen sich nahezu alle für die Entwicklung der Kreuzmetathese als Synthesemethode relevanten Arbeiten mit Reaktionen terminaler Olefine. Die Umsetzungen verlaufen oft wenig stereoselektiv.

Die Selbstmetathese terminaler Olefine ist eine seit längerem bekannte Reaktion zur Herstellung symmetrisch substituierter Alkene.^[175–177] Doch besteht bei jeder gekreuzten Metathese zweier terminaler Olefine 102 und 103 die Gefahr, daß neben dem gewünschten Produkt 104 zugleich auch die Homodimeren 105 und 106 entstehen (Schema 33). Die Untersuchung der für die Selektivität ausschlaggebenden Faktoren ist daher von zentraler Bedeutung.

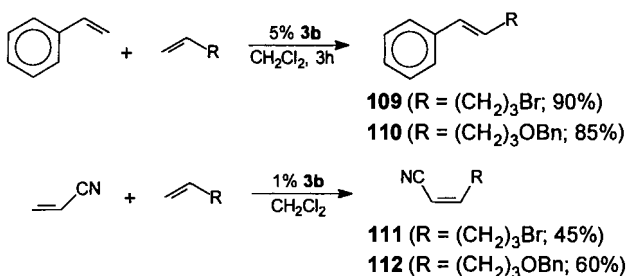
Marciniec und Mitarbeiter publizierten 1988 erste gekreuzte Metathesen mit Vinylsilanen^[178] sowie später auch mit vinyl-



Schema 33. Allgemeines Reaktionsschema zur gekreuzten Metathese terminaler Olefine.

alkoxy- und alkenylsubstituierten Silanen^[179–181] und terminalen Alkenen unter Verwendung „klassischer“ Ruthenium- und Rhodiumkomplexe. Diese Katalysatoren erfordern allerdings Reaktionstemperaturen von über 100 °C. Darüber hinaus wurde beim Einsatz der Ausgangsverbindungen in äquimolaren Mengen außer dem Kreuzprodukt zumeist auch das dimere Silan in signifikanter Menge gebildet. Im Fall der Kreuzmetathese alkenylsubstituierter Vinylsilane konnte die Selbstmetathese nur durch die Verwendung eines zehnfachen Überschusses des jeweiligen Kupplungspartners unterdrückt werden.^[181]

Crowe et al. führten erste Reaktionen mit definierten Katalysatoren vom Typ **3** durch. Es wurden selektive molybdänkatalysierte Umsetzungen von Styrol^[182] und Acrylnitril^[183] mit nichtkonjugierten terminalen Olefinen beschrieben (Schema 34). Während die Kreuzmetathesen mit Styrol nahezu aus-

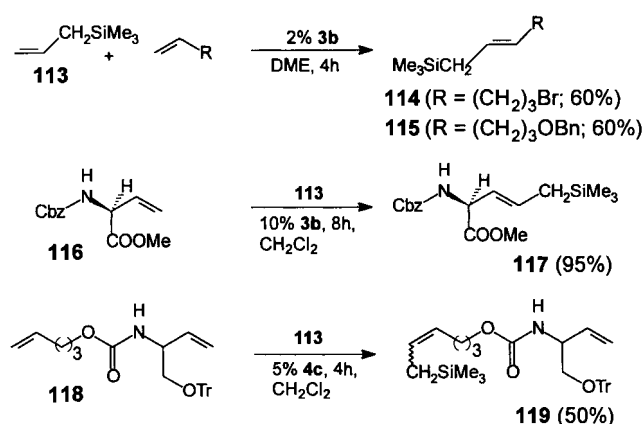


Schema 34. Ausgewählte Kreuzmetathesen konjugierter Olefine.

schließlich das (*E*)-Olefin liefern, dominiert bei den aus Acrylnitril resultierenden Verbindungen das (*Z*)-Isomer. Diese beiden konjugierten terminalen Olefine reagieren mit einer ausgeprägten Selektivität mit anderen nichtkonjugierten Olefinen. Dieser Befund wurde zunächst mit der Bildung eines konjugierten und damit stabilisierten Alkyldenmetallendonors aus Styrol oder Acrylnitril (siehe **107** bzw. **108** in Schema 33) und dessen anschließender selektiver [2+2]-Cycloaddition mit einer „nucleophilen“ isolierten Doppelbindung erklärt.^[183] Die hohe Selektivität der von Crowe et al. publizierten Kreuzmetathesen von Allyltrimethylsilan^[184] insbesondere mit an der Doppelbindung substituierten Reaktionspartnern könnte dann auf den ausgeprägten nucleophilen Charakter des Silans (β -Effekt des Siliciums) zurückgeführt werden. Ein Schwachpunkt dieses Modells ist jedoch, daß die mit Acrylnitril und Styrol erzielten Er-

gebnisse bislang nicht auf andere π -substituierte Olefine übertragen werden konnten. Darüber hinaus liegen uns Ergebnisse vor, die außer elektronischen auch andere Ursachen für den selektiven Verlauf der Reaktion nahelegen. So stellten wir fest, daß 4,4-Dimethylpenten als Kohlenstoffanalogon von Trimethylallylsilan trotz fehlenden β -Effekts ähnliche Reaktivitäten und auch Selektivitäten in gekreuzten Metathesen aufweist.^[185] Auch wurden unter Verwendung von **3** und **4** selektive gekreuzte Metathesen zwischen Reaktionspartnern mit Doppelbindungen ähnlicher Elektronendichte durchgeführt.

Unsere Arbeiten zur Kreuzmetathese von Trimethylallylsilan belegen, daß hohe Ausbeuten an Kreuzprodukten insbesondere dann erzielt werden, wenn sich die Doppelbindungen der Reaktionspartner hinsichtlich des sterischen Anspruchs und der Polarität ihrer Substituenten unterscheiden (Schema 35).^[185] Von

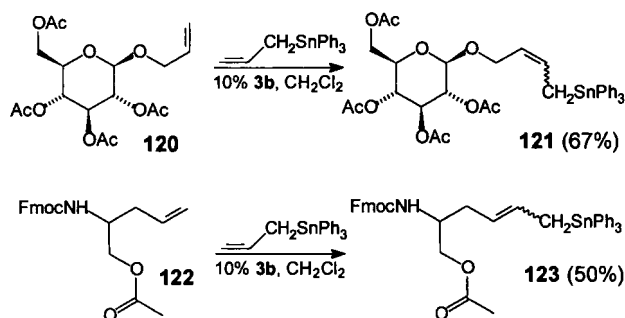


Schema 35. Kreuzmetathesen mit Allyltrimethylsilan. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

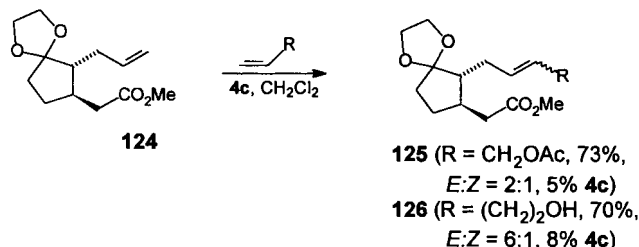
praktischem Wert ist die mit hoher Stereoselektivität verlaufende Synthese von **117**. Die nahezu isomerisierungsfreie Umsetzung des stark CH-aciden C-Vinylglycins **116** ist nur unter den milden Bedingungen der Olefinmetathese möglich. Die Herstellung von **119** illustriert die Möglichkeit der Differenzierung zwischen terminalen Doppelbindungen aufgrund sterischer Effekte. Hier wurde dem Rutheniumkatalysator **4c** der Vorzug gegeben, während die Umsetzung der sterisch anspruchsvollen Vinylgruppe in **116** den Einsatz des aktiveren **3b** erforderlich machte. In beiden Reaktionen wurden 1.5 Äquivalente des Silans verwendet. Die durch Kreuzmetathese leicht und in großer Variabilität zugänglichen Allylsilane können mit einer Vielzahl von Elektrophilen inter- oder intramolekular umgesetzt werden.^[186, 187]

Mit Allyltriphenylstannan im zweifachen Überschuß haben wir unter anderem die in Schema 36 abgebildeten Allylstannane **121** und **123** hergestellt.^[188] Die Beispiele demonstrieren, daß auch biologisch relevante polyfunktionelle Verbindungen in molybdänkatalysierten Reaktionen selektiv umgesetzt werden können. Allylstannane sind ebenso wie die Allylsilane wertvolle Ausgangsmaterialien, etwa für Sakurai-^[189, 190] und Radikalreaktionen.^[191]

Wir haben selektive Kreuzmetathesen auch zur Herstellung von Derivaten der Jasmonsäure, einem hochaktiven Pflanzenhormon, verwendet. Die in Schema 37 dargestellten ruthenium-



Schema 36. Kreuzmetathesen mit Allyltriphenylstannan. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

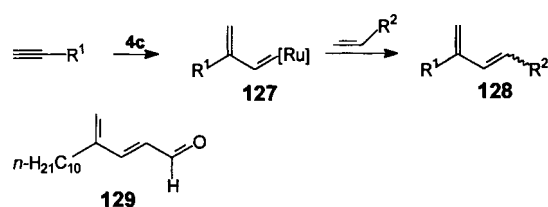


Schema 37. Synthese ausgewählter Jasmonsäurederivate durch rutheniumkatalysierte Kreuzmetathese.

katalysierten Reaktionen mit **124** lassen ein großes Synthesepotential für die gekreuzte Metathese erwarten.

Noch gibt es kein allgemeines Modell, das die Selektivität gekreuzter Metathesen erklärt. Die geringere Neigung zur Selbstmetathese von sterisch gehinderten und konjugierten Olefinen^[58] bietet ebenso wie die mögliche Vorkomplexierung des Metallkomplexes durch heteropolare Substituenten Ansatzpunkte zum Verständnis der festgestellten Selektivität. Da das Kreuzprodukt über unterschiedliche Reaktionswege gebildet werden kann, läßt sich allein aus der Unterdrückung der Selbstmetathese eines Reaktionspartners noch nicht auf einen selektiven Reaktionsverlauf schließen. Andererseits treten selektive Kreuzmetathesen oft auch zwischen Olefinen auf, die ohne die Partnerkomponente komplett dimerisieren. Der derzeitige Kenntnisstand ist für den gezielten Einsatz der Kreuzmetathese noch unzureichend.

Nach unseren Ergebnissen sind gekreuzte Metathesen mit **4c** auch zwischen monosubstituierten Acetylenen und terminalen Olefinen möglich (Schema 38).^[192] Beim Einsatz von **3b** tritt unter identischen Reaktionsbedingungen ausschließlich die Polymerisation der Acetylenkomponente ein (siehe Schema 6 B). Die Selektivität der bislang durchgeführten bimolekularen Enin-Metathesen ist erstaunlich hoch. Verbindungen mit disubstituierten Dreifachbindungen ließen sich nicht kuppeln. Auf der Basis der bisherigen Ergebnisse favorisieren wir einen Reak-

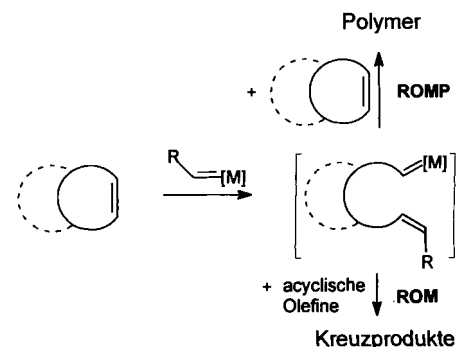


Schema 38. Rutheniumkatalysierte gekreuzte Enin-Metathese.

tionsweg, bei dem der katalytisch wirksame Carben-Komplex im ersten Schritt die Dreifachbindung angreift (Schema 38). Der resultierende konjugierte Metall-Carben-Komplex **127** liefert dann durch Umsetzung mit einem Olefin das Kreuzprodukt **128**. Die Produkte werden als *E/Z*-Gemische isoliert. Die Isomerisierung zu den thermodynamisch stabileren (*E*)-Verbindungen wird derzeit untersucht. Zur Herstellung des natürlich vorkommenden, antifungal wirkenden α -Triticens^[193] **129** haben wir Dodecin mit *tert*-Butyldimethylsilyl-geschütztem Allylalkohol gekuppelt. Das Metatheseprodukt wurde in einer Eintopfreaktion entschützt und mit MnO₂ oxidiert. Es wurde ausschließlich das gewünschte (*E*)-Produkt in 58 % Gesamtausbeute isoliert.^[192]

7. Ringöffnungsmetathese (ROM)

Die metathetische Öffnung gespannter cyclischer Olefine zu offenkettigen Metall-Carben-Komplexen bildet die Grundlage der ringöffnenden Metathesepolymerisation (ROMP). Die Polymerisation wird durch die Umsetzung dieser Metallcarbenzwischenstufen mit einem weiteren Molekül des Cycloolefins eingeleitet (Schema 39). In Gegenwart eines zweiten, offenkettigen

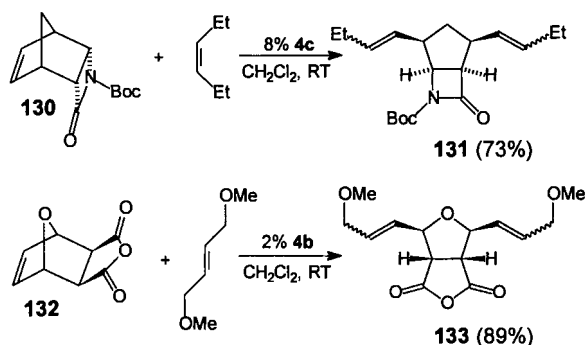


Schema 39. Vergleichende Darstellung von ROMP und ROM.

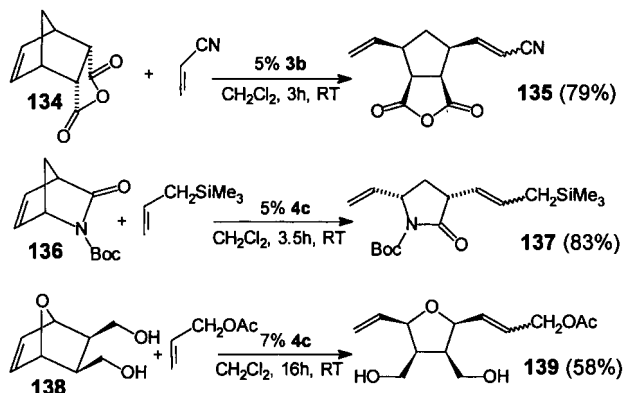
Olefins hat dieselbe Zwischenstufe die Möglichkeit, in einer gekreuzten Metathese zu monomeren Ringöffnungsprodukten abzureagieren. Der Reiz dieser als Ringöffnungsmetathese (ROM) bezeichneten Reaktion besteht beispielsweise in der Umwandlung definiert konfigurierter Bicyclen in ebenso definiert konfigurierte Monocyclen. Im Unterschied zur Kreuzmetathese verläuft die ROM atomökonomisch.

Da die Triebkraft der ROM in der Ringspannung der cyclischen Edukte vermutet wird, wurden erste systematische Untersuchungen mit Norbornenen durchgeführt.^[194, 195] Die in Schema 40 gezeigten Beispiele belegen, daß sowohl Norbornen **130** als auch 7-Oxanorbornen **131** in hohen Ausbeuten zu den erwarteten Bicyclen **131** bzw. **133** geöffnet werden. Um die Polymerisation des Norbornens zu verhindern, war allerdings ein bis zu zehnfacher Überschuß der acyclischen Komponente erforderlich.

Neuere Arbeiten ergaben, daß sich bei Einsatz terminaler Olefine als acyclische Komponente die Verwendung hoher Überschüsse erübrigt.^[196] Die molybdän- oder rutheniumkatalysierten Reaktionen (Schema 41) verlaufen überraschend selektiv, obwohl lediglich äquimolare Mengen oder bis zu 1.5fache Über-



Schema 40. ROM von Norbornenen durch symmetrisch substituierte Olefine.



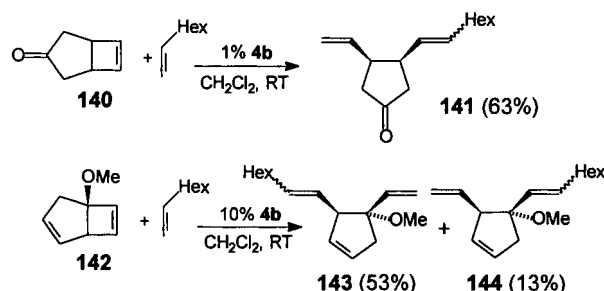
Schema 41. ROM von Norbornenen durch terminale Olefine.

schüsse des terminalen Olefins eingesetzt wurden. Bemerkenswert ist auch die nahezu ausschließliche Bildung der monosubstituierten Diene. Allerdings verliefen die untersuchten Reaktionen mit zumeist geringer Stereoselektivität, die *E/Z*-Verhältnisse lagen zwischen 5:1 und 1:6. Die Produkte, hochsubstituierte Cyclopentane und Furane, sind interessante Synthesebausteine. Die Wahl des Katalysators wird maßgeblich durch die Funktionalitäten der Ausgangsverbindungen bestimmt. Während die Ringöffnung von **134** zu **135** durch Acrylnitril den Einsatz des hochreaktiven Molbdäninitiators **3b** erfordert, ist dieser für die Umsetzung von **138** zu **139** nicht geeignet. Hier wurde der auch in Gegenwart ungeschützter Hydroxygruppen aktive Rutheniuminitiator **4c** eingesetzt. Bei Verwendung silylgeschützter Derivate von **138** werden höhere Ausbeuten erzielt. Mit bemerkenswerter Regioselektivität verläuft die Umwandlung des Lactams **136**. Das Regioisomer des 3,5-Pyrrolidinons **137** wurde nicht nachgewiesen. Das Anwendungspotential der ROM wird durch die Möglichkeit zur Durchführung regioselektiver Reaktionen beträchtlich erhöht.

Die hohen Ausbeuten sowie die Tatsache, daß keine Produkte mit zwei disubstituierten Doppelbindungen (Schema 40) isoliert wurden, weisen darauf hin, daß die Selbstmetathese der acyclischen Komponente in Gegenwart der cyclischen Komponente wirkungsvoll unterdrückt wird. Wir nehmen an, daß der durch Umsetzung des Alkyldenmetallinitiators mit dem terminalen Olefin zunächst gebildete hochreaktive Methylidenmetallkomplex vorzugsweise die gespannte Doppelbindung des cyclischen Olefins angreift. Die gebildete Zwischenstufe (Schema 39, $\text{R} = \text{H}$) reagiert aus sterischen Gründen bevorzugt mit der acyclischen Komponente unter Bildung des erhaltenen Produkts.

Die Regioselektivität könnte demnach entweder auf sterischen Effekten beruhen, die beim Angriff des katalytischen Metall-Carben-Komplexes auf die Doppelbindung des Cycloolefins zum Tragen kommen, oder auf eine Vorkomplexierung durch elektronenreiche Heteroatome zurückzuführen sein.

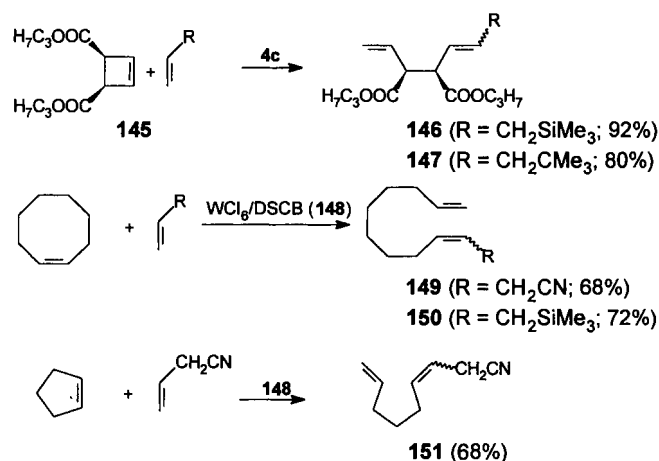
Außer Norbornenen wurden auch andere gespannte Cycloolefine in Ringöffnungsreaktionen eingesetzt.^[196, 197] Snapper et al. untersuchten die rutheniumkatalysierte Ringöffnung cyclobutenhaltiger Bicyclen zu monocyclischen Produkten (Schema 42).^[197] Auch hier wurde die acyclische Komponente nur in



Schema 42. ROM funktionalisierter bicyclischer Cyclobutene durch terminale Olefine.

geringem Überschuß eingesetzt. Bemerkenswert ist die Umsetzung des ungeschützten Ketons **140** zu **141**. Die sterisch anspruchsvolle Cyclobutendoppelbindung in **142** wird in Gegenwart der besser zugänglichen Doppelbindung des Cyclopentenrings durch **4b** selektiv unter Bildung eines Gemisches aus **143** und **144** geöffnet.

Die Synthese offenkettiger 1,5-Diene aus dem Cyclobutendiester **145** wurde von uns beschrieben (Schema 43).^[196] Sowohl Allyltrimethylsilan als auch das Kohlenstoffanalogon 4,4-Dimethylpenten reagieren zu **146** bzw. **147** in hohen Ausbeuten. Ebenso wie Cyclobuten ist auch Cycloocten wegen seiner Ringspannung eine geeignete Ausgangsverbindung für ringöffnende Metathesen. Bepalova et al. verwendeten zur Ringöffnung von Cycloocten zu den 1,9-Dienen **149** und **150** das $\text{WCl}_6/1,1,3,3$ -Tetramethyl-1,3-disilacyclobutan-Cokatalysatorsystem **148** (Schema 43).^[195] Da Cycloocten auch durch die Grubbs-Ruthe-



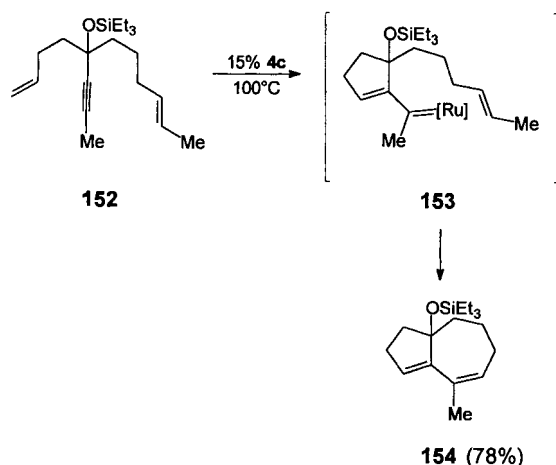
Schema 43. ROM monocyclischer Olefine durch terminale Olefine. DSCB = Disilacyclobutan.

niuminitiatoren geöffnet wird,^[196] sind polar funktionalisierte 1,9-Diene über die Ringöffnungsmetathese zugänglich. Bespalova et al. stellten auch die Ringöffnung von Cyclopenten durch Allylnitril zum offenkettigen 1,6-Dien **151** vor (Schema 43).^[195] Die Ausbeute ist angesichts der hohen Bildungstendenz von Fünfringen in der RCM überraschend hoch. Möglicherweise wird der Nachteil der im Vergleich zu den anderen betrachteten Cycloolefinen wesentlich geringeren Ringspannung durch die dadurch ebenfalls verminderte Polymerisationsneigung kompensiert.

Die katalytische Ringöffnung von Cycloolefinen insbesondere durch terminale Olefine eröffnet interessante Zugänge zu unsymmetrisch substituierten acyclischen Olefinen und hat damit ein beachtliches Synthesepotential.

8. Tandemmetathese

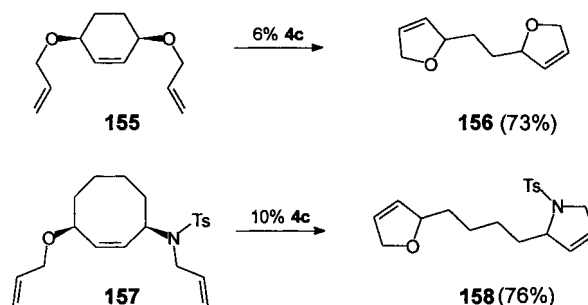
Tandem- oder Dominoreaktionen können Synthesen erheblich verkürzen und sind daher als Strategie und Synthesemethode von Bedeutung.^[198] Sequenzen von mehreren nacheinander ablaufenden Olefinmetathesen sind bekannt. Grubbs berichtete über doppelte Ringschlußmetathesen mit Dieninen, die zu *[m.n.0]*-Bicyclen führen.^[199, 200] Ein Beispiel ist die Umsetzung von **152**, bei der sich im ersten Schritt in einer Enin-RCM der Vinyl-Carben-Komplex **153** bildet, der im zweiten Schritt unter Abspaltung von Propen das Perhydroazulen **154** liefert (Schema 44). Da die Reaktionssequenz offenbar am monosubsti-



Schema 44. Tandemmetathese mit einem Dienin.

tuieren Olefin beginnt, ist bei Einsatz unsymmetrischer Diene eine Differenzierung zwischen den beiden Doppelbindungen durch einen unterschiedlichen Substitutionsgrad erforderlich. Verzichtet man bei **152** auf die Methylgruppe an der Doppelbindung, liefert die Tandemmetathese ein 1:1-Gemisch aus einem [4.4.0]-Bicyclus und dem [3.5.0]-Bicyclus **154**. Ringschlußmetathesen zwischen zwei Olefinen zu Monocyclen wurden lediglich im Fall eines Siebenrings in geringem Ausmaß festgestellt. Die Variation der Substituenten an der Dreifachbindung hat ergeben, daß sperrige Gruppen die Reaktion stark verlangsamen oder – bei einigen funktionellen Gruppen wie SiMe₃ oder Halogenen – völlig unterbinden.

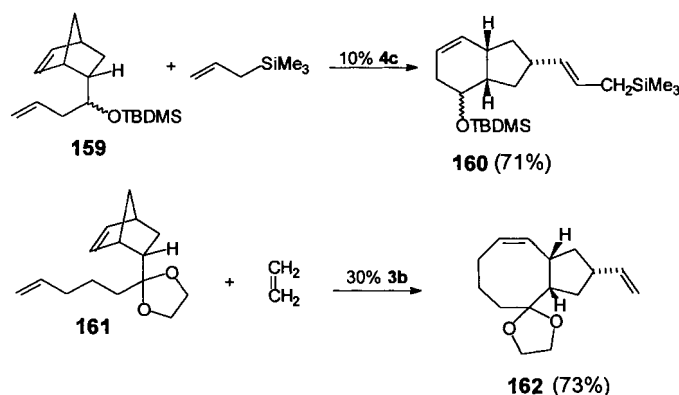
Die RCM läßt sich mit einer Ringöffnungsmetathese kombinieren. Grubbs setzte *syn*-konfigurierte Bisallyl- oder Bishomoallylether wie **155** mit **4c** um und erhielt dabei miteinander verknüpfte Sauerstoffheterocyclen wie **156** (Schema 45).^[201]



Schema 45. Tandem-Ringöffnungs-Ringschlußmetathese.

Bemerkenswert ist im vorliegenden Fall die seltene Öffnung eines relativ ungespannten Sechsrings, die in höherer Verdünnung durchgeführt wurde, um bimolekulare Verknüpfungen zu vermeiden. In Abhängigkeit vom eingesetzten Ringsystem und der damit verbundenen Ringspannung sind unterschiedliche Mechanismen möglich, bei denen der Primärangriff am Ring oder am terminalen Olefin stattfindet. Wir haben ähnliche Ringöffnungs-Ringschluß-Sequenzen mit Cyclooctenen zur Synthese gemischter kettenverknüpfter Hetero- und Carbocyclen wie **158** verwendet.^[202]

Nachdem wir gezeigt hatten, daß Norbornene durch terminale Olefine hoch selektiv geöffnet werden können,^[196] haben wir diese Reaktion mit einer Ringschlußmetathese kombiniert.^[203] Norbornene mit *endo*-ständigen olefinischen Seitenketten wie **159** oder **161** lassen sich durch Diels-Alder-Reaktion mit Acrolein und nachfolgender Addition an die Carbonylgruppe herstellen. Aus diesen Verbindungen lassen sich in Gegenwart eines weiteren Alkens in etwa dreifachem Überschuß in einer Tandemmetathese Bicyclen wie **160** oder **162** in einem Schritt stereokontrolliert erhalten (Schema 46). **159** wurde als Diastereomergemisch eingesetzt. Bei Umsetzung der getrennten, stereochemisch einheitlichen Verbindungen waren die Reaktionsgeschwindigkeiten sowie die Ausbeuten unterschiedlich. Verzichtet man auf den Zusatz eines zweiten Olefins, so tritt lediglich die Oligomerisierung der Bicyclen auf. Die Kombination von Ringöffnungs-, Ringschluß- und Kreuzmetathese er-



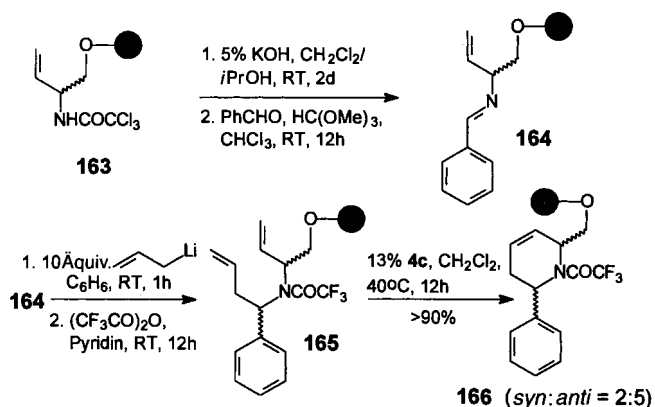
Schema 46. Kombinierte Ringöffnung-Ringschluß-Kreuzmetathese.

öffnet interessante Möglichkeiten, leicht zugängliche, definiert konfigurierte überbrückte Bicyclen in substituierte $[m.n.0]$ -Bicyclen umzuwandeln.

9. Reaktionen trägerfixierter Olefine

Angeichts der zunehmenden Bedeutung der kombinatorischen Synthese^[204] für die Wirkstoffentwicklung besteht ein großes Interesse an neuen Syntheseverfahren auf der Oberfläche von polymeren Trägern. Das Potential insbesondere der Grubbs-Rutheniumkatalysatoren zur Synthese hochfunktionalisierter heterocyclischer Gerüste durch Ringschlußmetathese legt Anwendungen nahe, die den kombinatorischen Aufbau solcher Strukturen mit Möglichkeiten zur Modifizierung verbinden.

Erste Arbeiten zur rutheniumkatalysierten Festphasensynthese von Heterocyclen^[205] demonstrieren die Durchführbarkeit eines solchen Konzepts. Wir haben durch sequentielle Verknüpfung eines polymergebundenen Aminoalkohols, eines Aldehyds und eines Kohlenstoffnucleophils funktionalisierte Vorstufen für die RCM, z. B. **165**, aufgebaut (Schema 47). Die

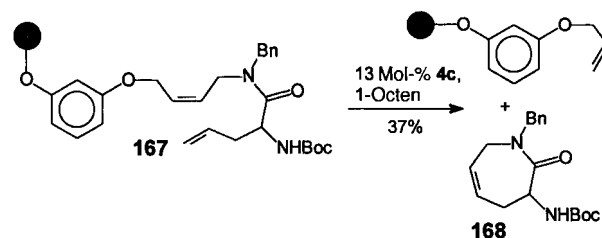


Schema 47. Synthese des α,α' -disubstituierten Tetrahydropyridins **166** durch rutheniumkatalysierte RCM (R = Tritylpolystyrol, 1% DVB).

rutheniumkatalysierte Cyclisierung gelingt auch am Polymer mit hoher Ausbeute (> 90%). Durch Variation der Komponenten sind substituierte Ringe unterschiedlicher Größe zugänglich.

Grubbs und Mitarbeiter verwendeten ein an ein Tentakelpolymer gebundenes Hexapeptid mit zwei olefinischen Seitenketten als Substrat für rutheniumkatalysierte Ringschlußreaktionen.^[206] Es wurde, wie zuvor bereits in Lösung,^[131] ein Makrocyclen erhalten, der das redoxstabile Analogon einer durch eine Disulfidbindung stabilisierten Schleife des Glutaredoxins repräsentiert. Ein wesentlicher Vorteil der Cyclisierung von Peptiden am Polymer ist die Vermeidung der Löslichkeitsproblematik.

Eine cyclisierende Abspaltung vom Träger wurde von van Maarseveen et al. vorgestellt (Schema 48).^[207] Dabei wird die Doppelbindung, die als Linker zwischen Harz und abzuspalterender Komponente dient, in die rutheniumkatalysierte Cyclisierung des polymergebundenen **167** einbezogen. Diese Abspaltungsmethode verwirklicht zum einen das Konzept eines Linkers, der keine Spuren hinterläßt,^[208, 209] d. h., es werden

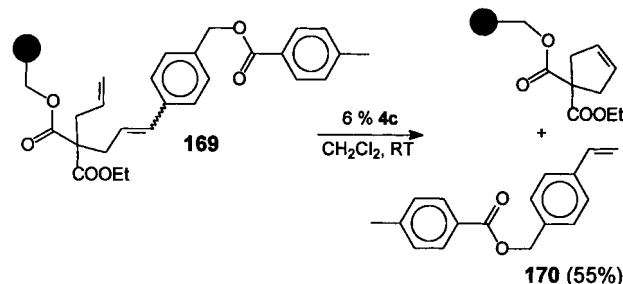


Schema 48. Cyclisierende Abspaltung des polymergebundenen Diolefins **167** durch rutheniumkatalysierte RCM (R = Methylpolystyrol, 1% DVB).

während der Abspaltung vom Träger keine polaren Funktionalitäten freigesetzt. Zum anderen führt die cyclisierende Abspaltung zu sehr reinen Produkten, wenn die zur Ringschlußmetathese notwendige terminale Doppelbindung im letzten aufbauenden Reaktionsschritt eingeführt wird.

Die katalytische Durchführung der cyclisierenden Abspaltung erfordert den Einsatz olefinischer Cofaktoren wie Ethylen oder 1-Octen, die über eine Austauschreaktion die erneute Mobilisierung des nach der Abspaltung auf dem Harz verbleibenden Metalls gewährleisten.

Anders als bei der cyclisierenden Abspaltung bleibt bei Einsatz des in Schema 49 dargestellten diolefinischen Linkers der durch den Ringschluß entstandene Cyclus auf dem Träger.^[210]

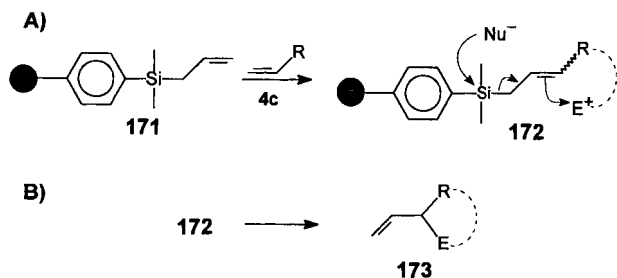


Schema 49. Abspaltung des Styrolderivates **170** durch rutheniumkatalysierte Cyclisierung eines diolefinischen Linkers (R = Polystyrol, 1% DVB).

Der Linker wird unter den sehr milden Metathesebedingungen unter C-C-Bindungsbruch katalytisch gespalten. Triebkraft der Reaktion ist die hohe Bildungstendenz des entstehenden Fünfrings.

Das Interesse unserer Arbeitsgruppe gilt neben den Ringschlußreaktionen vor allem den Kreuzmetathesen unter Einbeziehung olefinierter Träger. Erste Untersuchungen ergaben,^[205] daß Kreuzmetathesen zwischen einem löslichen und einem immobilisierten Olefin mit guten Ausbeuten durchgeführt werden können. Voraussetzung ist eine sorgfältige Optimierung des Reaktionssystems, um Ringschlußreaktionen zu Makrocyclen auf der Polymeroberfläche zu unterdrücken. Das in Schema 50 gezeigte Allylsilylpolymer **171** kann nach der katalytischen Anbindung eines terminalen Olefins mit Elektrophilen aus der Lösung unter C-Si-Bindungsbruch (Sakurai-Bedingungen) reagieren. Da der elektrophile Angriff sowohl inter- als auch intramolekular erfolgen kann, sind sowohl offenkettige als auch cyclische Produkte des Typs **173** leicht zugänglich.^[211]

Die bisher geleisteten Arbeiten belegen, daß Olefinmetathesen auch an polymeren Trägern mit hohen Ausbeuten durchge-



Schema 50. Allgemeines Schema A) der rutheniumkatalysierten Anbindung terminaler Olefine an Allylsilylpolystyrol **171** und B) der inter- bzw. intramolekularen elektrophilen Spaltung polymergebundener Allylsilane **172** (R = Polystyrol, 1% DVB).

führt werden können. Das potentielle Anwendungsspektrum der Metathese erstreckt sich von der Anbindung von Olefinen über ihre Modifizierung am Träger bis zur Abspaltung der Produkte.

10. Schlußbemerkung und Ausblick

Die hier zusammengefaßten Ergebnisse verdeutlichen, daß sich die Olefinmetathese insbesondere zur Herstellung von Ringen bereits als effiziente Synthesemethode erwiesen hat. In anderen Bereichen wie der selektiven Kreuzkupplung oder der asymmetrischen Synthese gibt es positive Ansätze. Zur Etablierung als breiter verwendbare Methode muß allerdings noch erhebliche Entwicklungsarbeit geleistet werden. Zum mechanistischen Verständnis gibt es grundlegende Vorstellungen, die allerdings zur Vorhersage und Steuerung besonders der Chemo- und Stereoselektivitäten noch nicht ausreichen. Die Metathese als breit einsetzbare Methode zur stereoselektiven Synthese von Olefinen, die nahezu abfallfrei oder sogar atomökonomisch verläuft, ist ein lohnenswertes Ziel. In nächster Zeit sind auf dem Gebiet der Olefinmetathese deutlich zunehmende Aktivitäten zu erwarten. Der durch die neue Katalysatorgeneration ausgelöste Entwicklungsschub wird anhalten. Die Einsatzmöglichkeiten in der organischen Synthese werden wachsen, da auch in Zukunft mit der Entwicklung noch aktiverer und toleranterer Metallkomplexe zu rechnen ist.

Addendum

Seit der Einreichung dieses Beitrages erschienen zahlreiche Publikationen über Grundlagen und Anwendung der Olefinmetathese. Im folgenden werden wichtige Arbeiten ohne Anspruch auf Vollständigkeit ergänzt (Stand August 1997).

Von Grubbs und Mitarbeitern^[21,21] durchgeführte mechanistische Untersuchungen führen zu dem Schluß, daß während der Katalyse durch 4 ein Phosphanligand vom Metallzentrum dissoziiert. In der Tat wurde nur wenig später aus der Arbeitsgruppe von Snapper^[21,3] über die Reinigung und Charakterisierung eines Rutheniumcarbenintermediats berichtet, bei dem ein Phosphanligand durch eine Doppelbindung verdrängt wurde. Eine Reihe von Arbeiten hat die Anwendung der Ringschlußmetathese zur Herstellung kleiner, polarer Moleküle (z. B. von Aminosäuren, β -Lactamen) zum Inhalt.^[21,4–21,8] Fürstner et al.

gelang der Ringschluß zum zehngliedrigen Jasmin-Ketolacton.^[21,9] Die Nutzung von Templateffekten ermöglicht außer der Synthese ungesättigter Kronenether^[22,0] auch die Herstellung von $[n]$ Catenanen und topologisch verwandten Systemen.^[22,1] Neben neuen gekreuzten Metathesen^[22,2] wurden auch Ringöffnungsmetathesen^[22,3, 22,4] und Tandemreaktionen^[22,5] beschrieben. Bemerkenswert ist ein von Nicolaou et al. erarbeiteter kombinatorischer Ansatz zur Herstellung von Epithilonderivaten, bei dem im Schlüsselschritt eine am Polymer aufgebaute, hochfunktionalisierte Vorstufe durch cyclisierenden Ringschluß in Lösung gebracht wird.^[22,6] Die Konformationsabhängigkeit der cyclisierenden Abspaltung makrocyclischer Peptide ist Gegenstand einer weiteren Untersuchung.^[22,7] Als neue Beispiele für Anwendungen auf dem Gebiet der Metathesepolymerisation seien die Herstellung Thymin- und Penicillinhaltiger Polymere erwähnt.^[22,8, 22,9]

Wir danken unseren im Literaturverzeichnis genannten Mitarbeitern für ihre wertvollen Beiträge und ihr Engagement. Unsere Arbeiten wurden vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Eingegangen am 10. März 1997 [A 218]

- [1] A. W. Anderson, M. G. Merckling (du Pont de Nemours & Co.), US-A 2 721 189, **1955** [*Chem. Abstr.* **1955**, 50, 3008i].
- [2] R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1964**, 3, 170.
- [3] G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, G. Mortoni, *Makromol. Chem.* **1963**, 69, 163.
- [4] G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 765; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 723.
- [5] G. Natta, G. Dall'Asta, I. W. Bassi, G. Carella, *Makromol. Chem.* **1966**, 91, 87.
- [6] N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 127.
- [7] N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327.
- [8] N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy, K. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4133.
- [9] J. C. Mol, J. A. Mouljijn, C. Boelhouwer, *Chem. Commun.* **1968**, 633.
- [10] C. P. C. Bradshaw, E. J. Howman, L. Turner, *J. Catal.* **1967**, 7, 269.
- [11] G. S. Lewandos, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 789.
- [12] R. H. Grubbs, T. K. Brunck, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2538.
- [13] J. L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.
- [14] N. Calderon, E. A. Ofstead, W. A. Judy, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 433; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 401.
- [15] R. H. Grubbs, *J. Organomet. Chem. Libr.* **1976**, 1, 423.
- [16] T. J. Katz, *Adv. Organomet. Chem.* **1978**, 16, 283.
- [17] R. H. Grubbs, W. Thomas, *Science* **1989**, 243, 907.
- [18] S. Warwel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, 40, 314.
- [19] Phillips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process* **1967**, 46, 232.
- [20] E. R. Freitas, C. R. Gum, *Chem. Eng. Prog.* **1979**, 75, 73.
- [21] Shell International Chemical Company, *SHOP-Linear Alpha Olefins* (Firmenschrift), **1982**.
- [22] W. A. Herrmann, *Kontakte (Darmstadt)* **1991**, 3, 29.
- [23] R. F. Ohm, *Chemtech* **1980**, 198.
- [24] A. Dräxler, *Lichtbogen* **1980**, 29, 4.
- [25] A. Dräxler, A. Konietzky, *Lichtbogen* **1986**, 35, 24.
- [26] R. L. Banks, D. S. Banasiak, P. S. Hudson, J. R. Norell, *J. Mol. Catal.* **1982**, 15, 21.
- [27] R. L. Banks in *Applied Industrial Catalysis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. E. Leach), Academic Press, New York, **1984**, S. 215.
- [28] J. C. Mol, *J. Mol. Catal.* **1994**, 90, 185.
- [29] R. H. A. Bosma, F. van den Aardweg, J. C. Mol, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1132.
- [30] S. Warwel, A. Deckers, *Tenside Surfactants Deterg.* **1989**, 26, 252.
- [31] S. Warwel, H.-G. Jägers, S. Thomas, *Fett Wiss. Technol.* **1992**, 94, 323.
- [32] E. Sh. Finkel'shtein, V. I. Bykov, E. B. Portnykh, *J. Mol. Catal.* **1992**, 76, 33.
- [33] M. Biermann, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl) 4th ed. 1952–Bd. 1 E 18/2*, **1986**, S. 1163.
- [34] R. H. Grubbs, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1994**, A31(11), 1829.
- [35] R. R. Schrock, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1447.
- [36] K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerisation*, Academic Press, New York, **1997**.
- [37] H. Yoshida, T. Tanaka, S. Matsuo, T. Funabiki, S. Yoshida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 761.

- [38] A. Mühlebach, P. Bernhard, N. Bühler, T. Karlen, A. Ludi, *J. Mol. Catal.* **1994**, *90*, 143.
- [39] B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 960.
- [40] W. A. Herrmann, J. G. Kuchler, J. K. Felixberger, E. Herdtweck, W. Wagner, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 394.
- [41] W. A. Herrmann, F. E. Kühn, E. W. Fischer, W. R. Thiel, C. C. Romao, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4431.
- [42] W. A. Herrmann, W. Wagner, U. N. Flessner, U. Volkhardt, H. Komber, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1636.
- [43] W. A. Herrmann, A. W. Stumpf, T. Priemeier, S. Bogdanovic, V. Dufaud, J.-M. Basset, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2803.
- [44] J. Kress, J. A. Osborn, V. Amir-Ebrahimi, K. J. Ivin, J. J. Rooney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1164.
- [45] K. J. Ivin, J. Kress, J. A. Osborn, *J. Mol. Catal.* **1988**, *46*, 351.
- [46] R. M. E. Greene, K. J. Ivin, J. J. Rooney, J. Kress, J. A. Osborn, *Makromol. Chem.* **1988**, *189*, 2797.
- [47] R. M. E. Greene, K. J. Ivin, J. Kress, J. A. Osborn, J. J. Rooney, *Br. Polym. J.* **1989**, *21*, 237.
- [48] J. Kress, J. A. Osborn, K. J. Ivin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1234.
- [49] C. J. Schaverien, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2771.
- [50] R. R. Schrock, J. Feldman, L. F. Cannizzo, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1987**, *20*, 1172.
- [51] R. R. Schrock, S. A. Krouse, K. Knoll, J. Feldman, J. S. Murdzek, D. C. Yang, *J. Mol. Catal.* **1988**, *46*, 243.
- [52] R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, C. J. Schaverien, J. C. Dewan, A. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1423.
- [53] R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 158.
- [54] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- [55] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- [56] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
- [57] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- [58] P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
- [59] W. A. Herrmann, W. Schattmann, O. Nuyken, S. C. Glander, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1169; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1087.
- [60] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *497*, 195.
- [61] A. Hafner, P. A. van der Schaaf, A. Mühlebach, *Chimia* **1996**, *50*, 131.
- [62] F. Stelzer, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1996**, *A33*(7), 94.
- [63] W. J. Feast, E. Khosravi in *New Methods Polym. Synth.* (Hrsg.: J. R. Ebdon, G. C. Eastmond), Blackie, Glasgow, **1995**, S. 69.
- [64] W. J. Feast, V. C. Gibson, E. Khosravi, E. L. Marshall, B. Wilson, *Ziegler Catal.* **1995**, 469.
- [65] V. C. Gibson, C. Verno, *Adv. Mater.* **1994**, *6*, 37.
- [66] R. R. Schrock in *Ring-Opening Polym.* (Hrsg.: D. J. Brunelle), Hanser, München, **1993**, S. 129.
- [67] „Olefin Metathesis and Polymerisation Catalysts“: Y. Imamoglu, B. Zümreoglu-Karan, A. J. Amass, *NATO ASI Ser. Ser. C* **1990**, *326*, 571.
- [68] W. A. Nugent, J. M. Mayer, *Metal-Ligand Multiple Bonds*, Wiley, New York, **1988**.
- [69] G. Bazan, R. R. Schrock, *Macromolecules* **1991**, *24*, 817.
- [70] M. Lindmark-Hamberg, K. B. Wagener, *Macromolecules* **1987**, *20*, 2951.
- [71] K. B. Wagener, D. W. Smith, Jr., *Macromolecules* **1991**, *24*, 6073.
- [72] K. B. Wagener, K. Brzwinska, *Macromolecules* **1991**, *24*, 5273.
- [73] J. T. Patton, J. M. Boncella, K. B. Wagener, *Macromolecules* **1992**, *25*, 3862.
- [74] K. B. Wagener, J. T. Patton, *Macromolecules* **1993**, *26*, 249.
- [75] D. W. Smith, Jr., K. B. Wagener, *Macromolecules* **1993**, *26*, 1633.
- [76] D. Tao, K. B. Wagener, *Macromolecules* **1994**, *27*, 1281.
- [77] K. B. Wagener, J. G. Nel, J. Konzelman, J. M. Boncella, *Macromolecules* **1990**, *23*, 5155.
- [78] K. B. Wagener, J. M. Boncella, J. G. Nel, *Macromolecules* **1991**, *24*, 2649.
- [79] T. Masuda, T. Higashimura, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 51.
- [80] T. Masuda, T. Higashimura, *Adv. Polym. Sci.* **1987**, *81*, 121.
- [81] R. Schlund, R. R. Schrock, W. E. Crowe, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8004.
- [82] S. H. Jin, S. H. Kim, H. N. Cho, S. K. Choi, *Macromolecules* **1991**, *24*, 6050.
- [83] S. H. Jin, S. W. Kang, J. G. Park, J. C. Lee, K. S. Choi, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1995**, *A32*(3), 455.
- [84] H. K. Ahn, Y.-H. Kim, S. H. Jin, S. K. Choi, *Polym. Bull.* **1992**, *29*, 625.
- [85] Y. S. Gal, S. K. Choi, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1993**, *31*, 345.
- [86] S. H. Jin, H. N. Cho, S. K. Choi, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1993**, *31*, 69.
- [87] J. W. Park, J. H. Lee, H. N. Cho, S. K. Choi, *Macromolecules* **1993**, *26*, 1191.
- [88] K. M. Koo, S. H. Han, Y. S. Kang, U. Y. Kim, S. K. Choi, *Macromolecules* **1993**, *26*, 2485.
- [89] R. Tassoni, R. R. Schrock, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 744.
- [90] J. N. C. Chan, R. R. Schrock, R. E. Cohen, *Chem. Mater.* **1993**, *5*, 566.
- [91] V. Sankaran, J. Yue, R. E. Cohen, R. R. Schrock, R. J. Silbey, *Chem. Mater.* **1993**, *5*, 1133.
- [92] J. Yue, V. Sankaran, R. E. Cohen, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4409.
- [93] J. N. C. Chan, G. S. W. Craig, R. R. Schrock, R. E. Cohen, *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 885.
- [94] J. N. C. Chan, R. R. Schrock, R. E. Cohen, *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 24.
- [95] M. M. Rock, T. H. Jozefiak, R. H. Grubbs, *Polym. Prepr.* **1993**, *34*, 358.
- [96] G. C. Bazan, M. S. Wrighton, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4150.
- [97] D. Albagli, G. C. Bazan, R. R. Schrock, M. S. Wrighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7328.
- [98] Z. Komiya, R. R. Schrock, *Macromolecules* **1993**, *26*, 1387.
- [99] Z. Komiya, R. R. Schrock, *Macromolecules* **1993**, *26*, 1393.
- [100] M. Weck, B. R. Maughon, B. Mohr, R. H. Grubbs, *Polym. Prepr.* **1996**, *37*, 587.
- [101] G. Widawski, W. J. Feast, P. Dounis, *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 1847.
- [102] M. Ungerank, B. Winkler, E. Eder, F. Stelzer, *Macromol. Chem. Phys.* **1995**, *196*, 3623.
- [103] C. Pugh, *Macromol. Symp.* **1994**, *77*, 325.
- [104] C. Pugh, R. R. Schrock, *Polym. Prepr.* **1993**, *34*, 18.
- [105] D. M. Walba, P. Keller, R. Shao, N. A. Clark, M. Hillmyer, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2740.
- [106] C. Fraser, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1995**, *28*, 7248.
- [107] D. M. Lynn, S. Kanaoka, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784.
- [108] W. J. Feast, V. C. Gibson, E. L. Marshall, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1157.
- [109] G. C. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas, W. M. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378.
- [110] D. H. McConville, J. R. Wolf, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4413.
- [111] T. Karlen, A. Ludi, A. Mühlebach, P. Bernhard, C. Pharisar, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1995**, *33*, 1665.
- [112] P. A. van der Schaaf, A. Hafner, A. Mühlebach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1974; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1845.
- [113] J. Tsuji, S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2955.
- [114] D. Villemin, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1715.
- [115] E. Sh. Finkel'shtein, N. V. Ushakov, E. B. Portnykh, *J. Mol. Catal.* **1992**, *76*, 133.
- [116] 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.
- [117] S. Blechert, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [118] M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4192.
- [119] L. R. Sita, *Macromolecules* **1995**, *28*, 656.
- [120] H. Junga, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3731.
- [121] M. F. Schneider, H. Junga, S. Blechert, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13003.
- [122] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856.
- [123] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426.
- [124] O. Fujimura, G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029.
- [125] T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410.
- [126] S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270.
- [127] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565.
- [128] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, E. W. Yue, A. Nadin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335.
- [129] J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 123.
- [130] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324.
- [131] S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855.
- [132] C. M. Huwe, O. C. Kiehl, S. Blechert, *Synlett* **1996**, *1*, 65.
- [133] F. P. J. T. Rutjes, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677.
- [134] F. Garro-Hélion, F. Guibé, *Chem. Commun.* **1996**, 641.
- [135] S. F. Martin, H.-J. Chen, A. K. Courtney, Y. Liao, M. Pätz, M. N. Ramser, A. S. Wagman, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251.
- [136] C. M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1621.
- [137] M. Leconte, I. Jourdan, S. Pagano, F. Lefebvre, J.-M. Basset, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 857.
- [138] J.-L. Couturier, K. Tanaka, M. Leconte, J.-M. Basset, J. Ollivier, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 99; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 112.
- [139] S. K. Armstrong, B. A. Christie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9373.
- [140] T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737.
- [141] S. Watanuki, N. Ochifuji, M. Mori, *Organometallics* **1995**, *14*, 5062.
- [142] S. Watanuki, N. Ochifuji, M. Mori, *Organometallics* **1994**, *13*, 4129.
- [143] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020.
- [144] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049.
- [145] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800.
- [146] R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, C. J. Schaverien, J. C. Dewan, A. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1423.
- [147] S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108.
- [148] S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 691.
- [149] S. F. Martin, A. S. Wagman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1169.

- [150] J. D. Winkler, J. E. Stelmach, J. Axten, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4317.
- [151] S. Blechert, M. Wenz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [152] A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiou, *Chem. Commun.* **1996**, 2231.
- [153] J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 127.
- [154] B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3191.
- [155] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942.
- [156] B. König, C. Horn, *Synlett* **1996**, 1013.
- [157] E. Wassermann, D. A. Ben-Efraim, R. Wolovski, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3286.
- [158] G.-J. M. Gruter, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1996**, 52, 2565.
- [159] M. A. McKerver, M. Pitarch, *Chem. Commun.* **1996**, 1689.
- [160] T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12364.
- [161] O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2499.
- [162] C. M. Huwe, J. Velder, S. Blechert *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2376.
- [163] C. M. Huwe, S. Blechert, *Synthesis* **1997**, 61.
- [164] H. S. Overkleeft, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 547.
- [165] S. Hölder, S. Blechert, *Synlett* **1996**, 505.
- [166] A. Kinoshita, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356.
- [167] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8746.
- [168] A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7005.
- [169] A. F. Hour, Z. Xu, D. A. Kogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2943.
- [170] Z. Xu, C. W. Johannes, S. S. Salman, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10926.
- [171] K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 560.
- [172] Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 166.
- [173] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 543; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 523.
- [174] D. Meng, D.-S. Su, A. Balog, P. Bertinato, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, H.-H. Zheng, T.-C. Chou, L. He, S. B. Horwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2733.
- [175] B. Marciniec, J. Gulinski, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 266, C19.
- [176] B. Marciniec, Maciejewski, J. Gulinski, Z. Rzejak, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 362, 273.
- [177] B. Marciniec, C. Pietraszuk, Z. Foltynowicz, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 474, 83.
- [178] B. Marciniec, L. Rzejak, J. Gulinski, Z. Foltynowicz, W. Urbaniak, *J. Mol. Catal.* **1988**, 46, 329.
- [179] Z. Foltyniowicz, B. Marciniec, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 376, 15.
- [180] Z. Foltynowicz, B. Marciniec, C. Pietraszuk, *J. Mol. Catal.* **1991**, 65, 113.
- [181] B. Marciniec, C. Pietraszuk, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 447, 163.
- [182] W. E. Crowe, Z. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10998.
- [183] W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5162.
- [184] W. E. Crowe, D. R. Goldberg, Z. J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2117.
- [185] O. Brümmer, A. Rückert, S. Blechert, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441.
- [186] I. Fleming, J. Dunogues, R. Smithers, *Org. React.* **1989**, 37, 57.
- [187] D. Schinzer, *Synthesis* **1988**, 263.
- [188] J. Feng, M. Schuster, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 129.
- [189] H. Yatagi, Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4548.
- [190] Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 243.
- [191] G. E. Keck, J. B. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5829.
- [192] M. Schuster, R. Stragies, S. Blechert, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [193] P. J. Spendley, P. M. Bird, J. P. Ride, D. P. Leworthy, *Phytochemistry* **1982**, 21, 2403.
- [194] M. F. Schneider, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 411.
- [195] N. B. Bespalova, M. A. Bovina, M. B. Sergeeva, V. D. Oppengeim, V. G. Zai-kin, *J. Mol. Catal.* **1994**, 90, 21.
- [196] M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 109, 257; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 257.
- [197] M. L. Randall, J. A. Tallarico, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9610.
- [198] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131.
- [199] S.-H. Kim, N. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10801.
- [200] S.-H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1073.
- [201] W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6634.
- [202] S. Kannenberg, Diplomarbeit, Technische Universität Berlin, **1997**.
- [203] R. Stragies, Diplomarbeit, Technische Universität Berlin, **1997**.
- [204] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hühnefeld, A. Lansky, Z. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288.
- [205] M. Schuster, J. Pernerstorfer, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2111; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1979.
- [207] J. H. van Maarseveen, J. A. J. den Hartog, V. Engelen, G. Visser, C. G. Kruse, E. Finner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8249.
- [208] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6006.
- [209] B. Chenera, J. A. Finkelstein, D. F. Veber, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11999.
- [210] J. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348.
- [211] M. Schuster, N. Lucas, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 823.
- [212] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887.
- [213] J. A. Tallarico, P. J. Bonitatebus, Jr., M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7157.
- [214] K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron* **1997**, 53, 2309.
- [215] K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10603.
- [216] A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, P. A. Procopiou, *Chem. Commun.* **1997**, 1375.
- [217] A. B. Dyatkin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2065.
- [218] S. Chang, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4757.
- [219] A. Fürstner, T. Müller, *Synlett* **1997**, 1010.
- [220] M. J. Marsella, H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1101.
- [221] B. Mohr, M. Weck, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1308.
- [222] S. E. Gibson, V. C. Gibson, S. K. Keen, *Chem. Commun.* **1997**, 1107.
- [223] M. L. Snapper, J. A. Tallarico, M. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1478.
- [224] G. D. Cuny, J. Cao, J. R. Hauske, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5237.
- [225] J. P. A. Harrity, M. S. Visser, J. D. Gleason, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1488.
- [226] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Nincovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, 387, 268.
- [227] J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, im Druck.
- [228] V. C. Gibson, E. L. Marshall, M. North, D. A. Robson, P. J. Williams, *Chem. Commun.* **1997**, 1095.
- [229] S. C. G. Biagini, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, M. North, *Chem. Commun.* **1997**, 1097.