

0.50 mmol) in Ether zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur 3–4 h gerührt. Anschließend wurde es zum Abbrechen der Reaktion in 1 M Salzsäure (5 mL) gegossen und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (15 mL) bei 0 °C neutralisiert. Das Gemisch wurde über Celite filtriert und der Niederschlag sorgfältig mit Dichlormethan (30 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurde mit Dichlormethan extrahiert, der Extrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderndem Druck zur Trockene eingeengt. Bei der Reinigung des Rohprodukts durch Blitzsäulenchromatographie erhielten wir **2a** (355.5 mg) als Gemisch aus dem neu gebildeten Produkt **2a** und dem chiralen Liganden **2a** (263.0 mg). Die HPLC-Analyse des Gemisches an einer chiralen Säule (DAICEL Chiralcel OD-H) ergab eine Enantiomerenreinheit von 95.7% ee. Das Produkt bestand daher aus 347.9 mg (*S*)-**2a** und 7.6 mg (*R*)-**2a**. Die Menge an neu gebildetem Aminoalkohol betrug 355.5 – 263.0 = 92.5 mg (0.466 mmol, 89.2 % Ausbeute) und bestand zu 347.9 – 263.0 = 84.9 mg aus (*S*)-**2a** und zu 7.6 mg aus (*R*)-**2a**. Der neu gebildete (*S*)-angereicherte Aminoalkohol **2a** hat damit eine Enantiomerenreinheit von 83.6% ee.

Eingegangen am 2. Juni 1997 [Z 10503]

Stichwörter: Aminoalkohole · Asymmetrische Synthesen · Hydride · Reduktionen

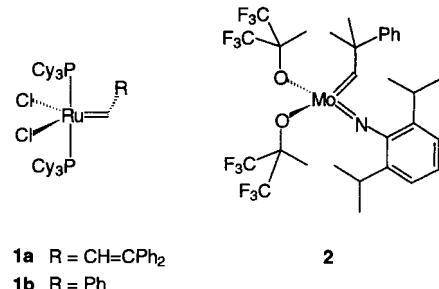
- [1] D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708–2748.
- [2] A. H. Alberts, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7265–7266; K. Soai, Y. Inoue, T. Takahashi, T. Shibata, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13355–13362; L. ShengJian, J. Yaozhong, M. Aiqiao, Y. Guishu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 885–886.
- [3] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, *378*, 767–777; T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 471–472; T. Shibata, K. Choji, H. Morioka, T. Hayase, K. Soai, *Chem. Commun.* **1996**, 751–752; T. Shibata, K. Choji, T. Hayase, Y. Aizu, K. Soai, *ibid.* **1996**, 1235–1236; T. Shibata, H. Morioka, S. Tanji, T. Hayase, Y. Kodaka, K. Soai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8783–8786; für Kurzübersichten siehe: C. Bolm, F. Bieneck, A. Seger, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1767–1769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1656–1658; K. Soai, T. Shibata, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)*, im Druck.
- [4] E. R. Grandbois, S. I. Howard, J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1983**, S. 71–90.
- [5] a) S. Terashima, N. Tanno, K. Koga, *Chem. Lett.* **1980**, 981–984; N. Tanno, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 821–836, 837–851; b) J.-P. Vigneron, I. Jacquet, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 939–944; J.-P. Vigneron, V. Bloy, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2683–2686; *ibid.* **1980**, *21*, 1735–1738.
- [6] C. E. Harris, G. B. Fisher, D. Beardsley, L. Lee, C. T. Goralski, L. W. Nicholson, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7746–7751.
- [7] Zur Bestimmung der Menge an neu gebildetem **2a** siehe *Experimentelles*.
- [8] Bei diesen Reaktionen wirkte sich eine Erniedrigung der Temperatur auf die Ausbeute oder den ee-Wert nicht signifikant aus.
- [9] Mit einem weniger enantiomerenreinen (*S*)-**2d** (51.4% ee) wurde keine signifikante Amplifizierung des Produkt-ee-Werts beobachtet (51.7% ee).
- [10] (*S*)-**2f** wurde durch asymmetrische Reduktion des entsprechenden α -Aminoketons **1f** mit chiral modifiziertem Lithiumborhydrid hergestellt: K. Soai, S. Niwa, T. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 801–802; neuere Beispiele für die Synthese chiraler 1,2-Aminoalkohole durch asymmetrische Reduktion von α -Aminoketonen: B. T. Chao, Y. S. Chun, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 341–342; G. J. Quallich, T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4145–4148.

Olefinmetathese in komprimiertem Kohlendioxid**

Alois Fürstner,* Daniel Koch, Klaus Langemann,
Walter Leitner* und Christian Six

Zahlreiche Vorteile werden mit der Verwendung von überkritischem Kohlendioxid (scCO_2) als Reaktionsmedium für metallkatalysierte Reaktionen in Verbindung gebracht.^[1] Prozeßtechnische Aspekte wie die Nichtbrennbarkeit, die ökologische und toxikologische Unbedenklichkeit, das prinzipielle Vermeiden einer Gas/Flüssig-Phasengrenze sowie mögliche Vereinfachungen in der Aufarbeitung sprechen für scCO_2 als Alternative zu konventionellen Lösungsmitteln. Die Nutzung von scCO_2 als Solvens und gleichzeitig als C₁-Baustein eröffnet weitere vielfältige Möglichkeiten für die homogene Katalyse.^[2] Darüber hinaus sind die physikalisch-chemischen Eigenschaften des überkritischen Mediums durch Veränderung der Dichte – und damit der äußeren Parameter Druck und Temperatur – in bestimmten Bereichen variabel. Chemische Wechselwirkungen von CO_2 mit Substraten und/oder Katalysatorzwischenstufen^[3] bieten ein zusätzliches Potential zur Steuerung von Aktivität und Selektivität. Im folgenden beschreiben wir am Beispiel der Olefinmetathese, daß es nicht nur möglich ist, bekannte Reaktionen in das überkritische Medium zu „übertragen“, sondern daß es das vorteilhafte Eigenschaftsprofil von CO_2 erlaubt, die Anwendungsbreite einer etablierten Reaktion in bemerkenswerter Weise zu erweitern.

Unter Olefinmetathese versteht man die wechselseitige Umläyldenierung von Alkenen.^[4] Dieser Reaktionstyp hat in den letzten Jahren durch den Einsatz definierter Carbenkomplexe als Katalysatoren oder Katalysatorvorstufen eine Neubewertung in der chemischen Synthese erfahren.^[5] Insbesondere Katalysatoren vom Typ 1^[6a–c] und 2^[6d] zeichnen sich durch hohe Aktivität und gute Verträglichkeit mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen aus.



Tatsächlich erweisen sich beide Katalysatortypen in komprimiertem Kohlendioxid als hervorragend geeignet für die ringöffnende Polymerisation (ROMP) von Norbornen und Cycloocten zu den technisch bedeutsamen Polyalkenameren Norsorex und

[*] Priv.-Doz. Dr. A. Fürstner, Priv.-Doz. Dr. W. Leitner, D. Koch, K. Langemann, C. Six
 Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
 Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr
 Telefax: Int. + 208/306 2980
 E-mail: fuerstner@mpi-muelheim.mpg.de
 leitner@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Max-Planck-Gesellschaft und im Rahmen des Gerhard-Hess-Programms (W.L.) von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. K.L. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für die Gewährung eines Kekulé-Stipendiums. Wir danken Prof. Dr. G. Fink, Mülheim, für wertvolle Anregungen und Unterstützung bei der Polymeranalytik.

Tabelle 1. Ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP) von Norbornen und Cycloocten in komprimiertem CO_2 .

Nr.	Monomer [a]	Kat.	Monomer/ Kat.	d [b] [g mL $^{-1}$]	p [c] [bar]	T [K]	t [h]	Reinpolymer [%]	cis:trans [d] [%]	M_n [e]	M_w/M_n	T_g [f] [K]
1	A	1a	845	0.44	95	329	0.1	40	23:77	62500	26	315
2	A	1b	665	0.58	105	318	14	78	25:75	75200	2.6	314
3	A	1b	580	0.55	56	296	1	94	25:75	206100	3.2	314
4	A/Tol.	1b	625	0.54	102	318	1	97	22:78	[h]	[h]	315
5 [g]	A/Tol.	1b	100	—	—	298	1	88	25:75	28800	2.3	305
6	A/Tol.	2	100	0.57	115	318	24	93	66:34	[h]	[h]	327
7	A	2	425	0.72	58	297	1	13	82:18	[h]	[h]	326
8	B	1b	195	0.56	100	318	6	47	28:72	10900	2.0	298

[a] A = Norbornen, B = *cis*-Cycloocten. A/Tol. = gesättigte Lösung von Norbornen (85.1%, GC) in Toluol. [b] Dichte der Reaktionsmischung (Substrat + CO_2 + Additiva) bezogen auf Reaktorvolumen $V = 27$ mL. [c] Bei Reaktionstemperatur, ± 5 bar. [d] Aus Integration der Signalintensitäten der olefinischen Protonen im $^1\text{H-NMR}$. [e] Aus Hochtemperatur-GPC-Messungen in Decalin bei 423 K gegenüber Polystyrol als Standard. [f] Glastemperatur aus DSC-Messungen. [g] Vergleichsexperiment in CH_2Cl_2 (4.0 mL). [h] Nicht bestimmt.

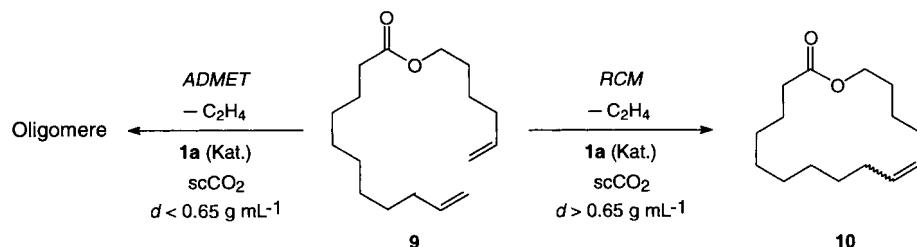
Vestenamer (Tabelle 1). Die mit den Komplexen **1** beobachteten Katalysatoraktivitäten liegen deutlich über denen, die für die ROMP von Norbornen in komprimiertem CO_2 mit $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{OTos})_2]$ beobachtet wurden.^[17] Sowohl in flüssigem als auch in überkritischem Kohlendioxid werden die Polymere bereits nach kurzer Reaktionszeit in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten.

Die Polymere scheiden sich mit zunehmender Reaktionsdauer aus der CO_2 -Phase ab und können durch einfaches Entspannen ohne weitere Aufarbeitungsschritte isoliert werden. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen entspricht das nach üblichen Reinigungsmethoden vom Metall befreite Material in seinen Eigenschaften (Molekulargewichtsverteilung und Mikrostruktur an der Doppelbindung) weitgehend dem in CH_2Cl_2 hergestellten Produkt.^[4] Um eine unkontrollierte Initiierung der Polymerisation und damit eine breite Molekulargewichtsverteilung zu verhindern, gibt man am besten den Katalysator als Feststoff oder gelöst in Toluol zur homogenen Lösung des Monomers in CO_2 .

Die Katalysatoren **2** initiieren in organischen Lösungsmitteln eine „lebende“ ROMP.^[18] Senkt man in scCO_2 die Katalysatormenge bis zu einem Substrat/Katalysator-Verhältnis Norbornen/**2** von 625/1, so wird das Monomer auch unter den in Tabelle 1, Nr. 6 angegebenen Bedingungen nahezu quantitativ polymerisiert (Ausbeute 97%). Die weitere Verminderung der Katalysatormenge führt jedoch zu einem drastischen Absinken der prozentualen Ausbeute an Polymer mit steigendem Verhältnis Norbornen/**2** (900/1: 19%, 1730/1: 6%). Die Ursachen für diesen Effekt sind Gegenstand laufender Untersuchungen.

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse hinsichtlich der ROMP in scCO_2 ist der nachhaltige Erfolg dieses Verfahrens bei der Ringschlussmetathese (RCM, Tabelle 2) bemerkenswert. Auf den ersten Blick erscheint die Reaktionsführung unter erhöhtem Druck für eine Reaktion, bei der ein Äquivalent Ethylen freigesetzt wird, ungünstig. Das Gegenteil jedoch ist der Fall: Da der Gesamtdruck im Reaktor fast ausschließlich durch das an der Reaktion unbeteiligte CO_2 bestimmt wird, ist er für den erreichbaren Umsatz von untergeordneter Bedeutung.

Am Beispiel der Darstellung des 16gliedrigen Makrolids **10** (Schema 1) durch RCM des Diens **9**^[9a,b] wurde ferner eine auffallende Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von der Dichte des komprimierten Reaktionsmediums festgestellt (Abb. 1). Während sich bei Dichten der komprimierten Phase von $d \geq 0.65 \text{ g mL}^{-1}$ der große Ring in hervorragenden Ausbeuten schließt, erhält man bei Reaktionsführung unter niedrigeren



Schema 1. Konkurrenzsituation zwischen RCM und ADMET bei der Umsetzung des acyclischen Diens **9** in komprimiertem CO_2 .

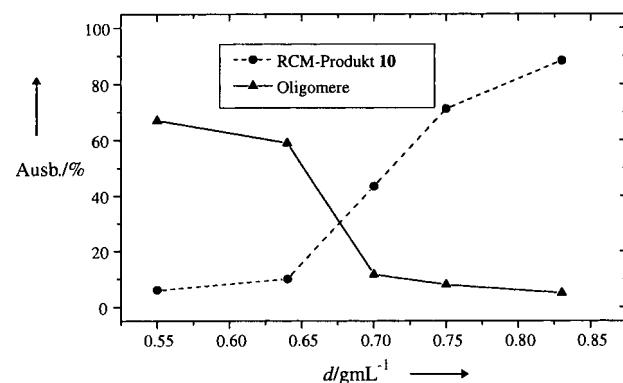


Abb. 1. Einfluß der Dichte des überkritischen Reaktionsmediums auf die Olefinmetathese des Diens **9** unter Bildung des Macrocyclus **10** oder oligomerer Reaktionsprodukte.

Dichten hauptsächlich oligomere Reaktionsprodukte durch ADMET^[4] (acyclic diene metathesis).

Die Kompressibilität der überkritischen Phase bietet eine mögliche Erklärung für diese Steuerung des Reaktionsverlaufs: Die mit steigender Dichte wachsende Anzahl inerter Solvensmoleküle pro Volumeneinheit ähnelt dem Verdünnungseffekt in Lösung (Ziegler-Ruggli-Verdünnungsprinzip^[10]) und begünstigt so die intramolekular verlaufende Ringschlussreaktion (Abb. 2).^[11] Dieser bislang wenig beachtete Effekt sollte auch für andere Cyclisierungsreaktionen gelten.^[12]

In Tabelle 2 ist die Anwendungsbreite der RCM in scCO_2 mit Beispielen verschiedener Ringgrößen und Funktionalitäten dargelegt. Der fünfgliedrige Ring **4** bildet sich aus **3** in nahezu quantitativer Ausbeute und wird beim Entspannen des CO_2 als farbloser kristalliner Feststoff erhalten. Die Synthese von Karahanaenon **6**, einem in Hopfen und Zypressen-Öl (*Cypressus sempervirens*) vorkommenden Geruchstoff,^[13] ist ein Beispiel für die Darstellung eines trisubstituierten Alkens mit Hilfe des

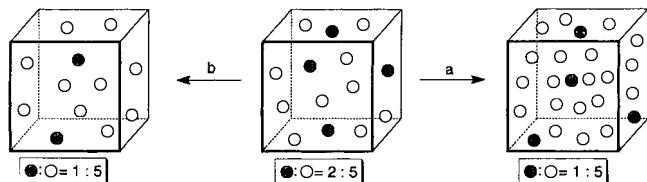


Abb. 2. Das Verdünnungsprinzip bei konstantem Volumen: Die Erhöhung der Dichte des überkritischen Reaktionsmediums (a) erhöht ebenso wie die Verdünnung in Lösung (b) das Verhältnis von reaktiven Teilchen (●) zu inerten Solvensmolekülen (○) und begünstigt damit intramolekulare Reaktionswege gegenüber intermolekularen Prozessen.

Alkylidens **2** in scCO₂. Eintrag 3 zeigt, daß auch Eninmetathesen^[14] in scCO₂ glatt verlaufen.

Besondere Bedeutung messen wir der einfachen Synthese der Makrocyclen **10** und **12** bei, die selbst ausgeprägt moschusartig riechen und nach Hydrierung der C-C-Doppelbindung die handelsüblichen Parfum-Inhaltsstoffe Exaltolid bzw. Arova 16 er-

Tabelle 2. Synthese von Carbo- und Heterocyclen durch Ringschlußmetathese (RCM) in komprimiertem CO₂.

Nr.	Substrat	Kat. [a]	Produkt	Ausb. [%] [b]
1		1a		93
2		2 [c]		62
3		1a		62
4		1a [d]		88 [e]
5		1a [f]		30 [e]
6		1a [f,g]		67
7		1a		74 [e]

[a] Reaktionsbedingungen: Katalysator (1 mol%), $T = 313\text{ K}$, $d = 0.76\text{ g mL}^{-1}$, $t = 72\text{ h}$. [b] Isolierte Ausbeuten. [c] 5 mol %. [d] $d = 0.83\text{ g mL}^{-1}$. [e] GC-Ausbeute. [f] $d = 0.62\text{ g mL}^{-1}$. [g] Unter Wiederverwendung des in Lauf 5 eingesetzten Katalysators, $t = 170\text{ h}$.

geben.^[15] Unter Ausnutzung der extractiven Eigenschaften von CO₂^[16] lassen sich die Produkte weitgehend selektiv aus dem Reaktor entfernen und in gekühlten Vorlagen sammeln. Dieser prozeßtechnische Vorteil wird dadurch ergänzt, daß der im Reaktor verbleibende metallhaltige Rückstand erneut als Katalysator für die RCM eingesetzt werden kann (Nr. 5 und 6).

Basische N-H-Funktionen führen in konventionellen Lösungsmitteln zur raschen Desaktivierung der Metathesekatalysatoren **1**, weshalb Amine ausschließlich in protonierter oder anderweitig geschützter Form umgesetzt werden können.^[17] In scCO₂ ist Komplex **1a** hingegen mit Aminen kompatibel, wie das Beispiel der Synthese des biologisch aktiven Naturstoffs Epilachnen **14**^[18] verdeutlicht. Wir führen dies auf die reversible Bildung der Carbaminsäure unter den Reaktionsbedingungen zurück. Diese Beobachtung illustriert die Möglichkeit, das Reaktionsmedium CO₂ als „Schutzgruppe“ in der organischen Synthese gezielt zu nutzen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse belegen erstmals die universelle Durchführbarkeit von Olefinmetathesen in komprimiertem Kohlendioxid und verdeutlichen die zusätzlichen Vorteile dieses Mediums. Obwohl eine Reihe von Beobachtungen dafür sprechen, daß es sich bei dieser Reaktion um einen homogen katalysierten Prozeß handelt,^[19] steht der eindeutige Beweis dafür noch aus. Neben weiteren Anwendungen dieser Methode in der organischen Synthese gelten unsere derzeitigen Bemühungen vorrangig der Klärung dieser Frage.

Experimentelles

Ringöffnende Metathesepolymerisation in scCO₂: Norbornen (407 mg, 4,32 mmol) wurde unter Argon in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor mit Sichtfenster ($V = 27\text{ mL}$), PTFE-Rührkern, Bohrungen für Temperaturfühler, Nadel- und Kugelventil eingebracht. **1b** (5,50 mg, $0,67 \times 10^{-2}\text{ mmol}$) wurde in eine Dosiervorrichtung eingewogen und über das Kugelventil mit dem Reaktor verbunden. Über das Nadelventil wurde mit Hilfe eines Kompressors CO₂ (15,3 g, $d = 0,58\text{ g mL}^{-1}$) in den Reaktor gefüllt und die Reaktionsmischung unter Rühren auf 313 K erhitzt, wobei eine farblose homogene Phase gebildet wurde. Die Dosiervorrichtung wurde mit Argon (150 bar) gefüllt und durch Öffnen des Kugelventils der feste Katalysator in den Reaktor eingebracht. Nachdem 14 h gerührt worden war, wurde der Reaktor entspannt und das abgeschiedene Rohpolymer (341 mg) isoliert. Nach konventioneller Reinigung wurde das Polymer als farbloses, körniges Pulver (316 mg, 78 %) erhalten. Die analytischen Daten finden sich in Tabelle 1.

Macrocyclisierung durch RCM in scCO₂: Der ungesättigte Ester **9** (180 mg, 0,64 mmol) und **1a** (7 mg, $7.55 \times 10^{-3}\text{ mmol}$) wurden unter Argon in einen Edelstahl-Hochdruckreaktor mit Sichtfenster ($V = 225\text{ mL}$) eingebracht. Mit einem Kompressor wurde der Reaktor mit der gewünschten Menge CO₂ gefüllt und das entstehende Reaktionsgemisch 72 h bei 313 K gehärtet. Das CO₂ wurde über eine auf 233 K gekühlte Kühlfalle entspannt und der Reaktor zur quantitativen Isolierung der Oligomere mit Aceton gespült. Die vereinigten Fraktionen wurden zur Trockne eingeengt, und durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluens wurden die niedrigmolekularen Bestandteile (unumgesetztes **9** und Cyclisierungsprodukt **10**) von den Oligomeren abgetrennt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Eingegangen am 20. Mai 1997 [Z 10455]

Stichwörter: Homogene Katalyse · Makrocyclen · Metathese · Polymere · Überkritische Phasen

[1] Übersichten: a) G. Kaupp, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1452; b) M. Poliakoff, S. M. Howdle, S. G. Kazarian, *ibid.* **1995**, *107*, 1409 bzw. **1995**, *34*, 1275; c) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Science* **1995**, *269*, 1065; d) D. A. Morgenstern, R. M. LeLacheur, D. K. Moriga, S. L. Borkowsky, S. Feng, G. H. Brown, L. Luan, M. F. Gross, M. J. Burk, W. Tumas in *Green Chemistry* (Hrsg.: P. T. Anastas, T. C. Williamson) (*ACS Symp. Ser.* **1996**, *626*, 132); e) E. Dinjus, R. Fornika, M. Scholz in *Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions* (Hrsg.: R. van Eldik, C. D. Hubbard), Wiley, New York, **1996**, *S*, 219 ff.

[2] a) P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 344; b) M. T. Reetz, W. Könen, T. Strack, *Chimia* **1993**, *47*, 493.

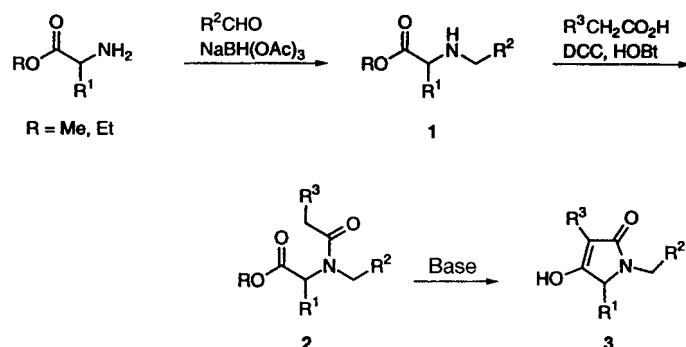
[3] Zur Koordinationschemie von CO₂ im Zusammenhang mit katalytischen Reaktionen siehe: a) W. Leitner, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2207; b) W. Leitner, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *153*, 257.

- [4] K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, 1997.
- [5] R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446.
- [6] a) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100; b) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039; c) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858; d) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.
- [7] a) C. D. Mistele, H. H. Thorp, J. M. DeSimone, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 33, 953; b) zur Verwendung von scCO₂ als Reaktionsmedium für andere Polymerisationsreaktionen siehe: J. M. DeSimone, E. E. Maury, Y. Z. Menceloglu, J. B. McClain, T. J. Romack, J. R. Combes, *Science* **1994**, 265, 356.
- [8] R. R. Schrock in *Ring-Opening Polymerization* (Hrsg.: D. J. Brunelle), Hanser, München, 1993, S. 129.
- [9] a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942; b) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792; c) A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7005; d) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8746.
- [10] a) K. Ziegler, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl. 1952–, Vol. 4/II, S. 72ff; b) Die exaktere Beschreibung durch die effektive Molarität berücksichtigt die Cyclisierungsneigung des Substrats: L. Mandolini, *Adv. Phys. Chem.* **1986**, 22, 1.
- [11] Für eine mathematische Behandlung der speziellen Solvenseffekte in überkritischen Fluiden siehe: A. A. Clifford, K. Pople, W. J. Gaskill, K. D. Bartle, C. M. Rayner, *Chem. Commun.* **1997**, 595.
- [12] a) Mögliche Auswirkungen negativer Reaktions- oder Aktivierungsvolumina [12b] und spezielle „Käfigeffekte“ [12c] sind in diesen Überlegungen nicht berücksichtigt; b) C. D. Hubbard, R. van Eldik in *Chemistry under Extreme or Non-Classical Conditions* (Hrsg.: R. van Eldik, C. D. Hubbard), Wiley, New York, 1996, S. 53ff; c) J. M. Tanko, N. K. Suleman, B. Fletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11958, zit. Lit.
- [13] a) Y. Naya, M. Kotake, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1645; b) J. Garner, P. Buil, R. Robertet, D. Joulain, R. Tabacchi, *Perfum. Flavor.* **1978**, 3, 3.
- [14] a) S.-H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1073; b) S.-H. Kim, N. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10801; c) Für ein verwandtes Beispiel siehe: A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020.
- [15] a) G. Ohloff, *Riechstoffe und Geruchssinn*, Springer, Berlin, 1990. b) K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A 11, VCH, Weinheim, 5. Aufl., 1988, S. 141.
- [16] K. Zosel, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 748; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 702.
- [17] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856.
- [18] a) Isolierung: A. B. Attygalle, K. D. McCormick, C. L. Blanckespoor, T. Einer, J. Meinwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 5204; b) Eine Synthese von Epilachnen und verwandten Azamacroliden durch RCM von N-geschützten Amin-Derivaten in Lösung ist in Lit. [9b] beschrieben.
- [19] Bei der Durchführung der RCM in Hochdruckreaktoren mit Sichtfenstern beobachtet man, daß die Hauptmenge der Komplexe 1 ungelöst vorliegt. Komplex 2 löst sich hingegen mit intensiver Färbung merklich in der Reaktionsmischung.

schung,^[1] aber Anwendungen^[2] etwa auf den Gebieten der molekularen Erkennung, der Katalyse und den Materialwissenschaften werden sicher zunehmend Bedeutung erlangen. Es ist mittlerweile klar, daß, wenn überhaupt, nur wenige organische Reaktionen mit der Synthese einer Verbindungsbibliothek vereinbar sind. Da aber die meisten Umsetzungen nicht quantitativ sind, besteht die größte Herausforderung in der Abtrennung der Produkte von nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen, unerwünschten Nebenprodukten sowie Katalysatoren und anderen Reagentien.

Die heutigen Methoden zur Reinigung von Verbindungsbibliotheken beruhen auf der Phasentrennung.^[3] Bei der Festphasensynthese ist die Verbindung kovalent an ein Harz gebunden, während die Reagentien durch einfache Filtration entfernt werden. Dies ermöglicht den Einsatz der Reagenzien in hohem Überschüß, um die Reaktionen zu beschleunigen und vollständige Umsätze zu erreichen. Allerdings gibt es bei der Festphasensynthese einige Einschränkungen, zu denen die Notwendigkeit der Anpassung der in Lösung optimierten Reaktionsbedingungen zählt. In der letzten Zeit hat die Flüssigphasenmethode zur Synthese von Verbindungsbibliotheken an Popularität gewonnen, begleitet von Verfahren zur Phasentrennung wie der Säure-Basis-Extraktion,^[4] dem Absang durch harzgebundene Reagenzien^[5] und fluorogenen Dreiphasen-Verteilungen.^[6] Hier berichten wir über eine kombinatorische Synthese, bei der ein Ionenaustauscherharz als Reagens und als Mittel zur Reinigung dient.

Wir interessierten uns für eine modulare Synthese von 2,4-Pyrrolidindionen (Tetramssäuren) als Grundbausteine für neuartige biologisch aktive Verbindungen. Ziel war es, diese Heterocyclen über die folgende Sequenz zu erhalten (Schema 1): 1) reduktive Alkylierung^[7] eines α -Aminosäureesters, 2) Acylierung des Produktes **1** mit einer substituierten Essigsäure, 3) Dieckmann-Kondensation^[8] des Amidesters **2** zum 2,4-Pyrrolidindion **3**. Die Endprodukte werden also jeweils aus drei Bausteinen (einer Aminosäure, einem Aldehyd und einer Carbonsäure) zusammengesetzt, wodurch ein hoher Grad an Diversität erreicht werden kann.



Schema 1. Kombinatorische Synthese von 2,4-Pyrrolidindionen. DCC = *N,N'*-Di-cyclohexylcarbodiimid, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazolhydrat.

Zunächst führten wir eine Modellstudie durch: *N*-Benzylglycinethylester wurde mit Cyanessigsäure zum Amid **2a** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{CN}$) gekuppelt.^[9] Die erwünschte Dieckmann-Kondensation^[10] mit verschiedenen Basen^[11] lieferte die Produkte in 70–80 % Ausbeute. Wir stellten fest, daß das Amberlyst-A-26-Harz (OH^- -Form) die Cyclisierung begünstigt. Die Einfachheit der Handhabung macht dieses Harz zum Reagens der Wahl. Dies ist unseres Wissens der erste Einsatz eines Ionenaustauscherharzes in dieser wichtigen Reaktion.^[12]

Das Pyrrolidindion bleibt gebunden am Harz, bis es durch Behandlung mit Säure abgelöst wird^[13] (Schema 2). Da nur die

Ionenaustauscherharze für die kombinatorische Synthese: 2,4-Pyrrolidindione via Dieckmann-Kondensation**

Bheemashankar A. Kulkarni und Arasu Ganesan*

V. R. Mamdapur zum 60. Geburtstag gewidmet

Die kombinatorische organische Synthese birgt ein gewaltiges Potential in Bereichen, die vom „High-Throughput-Screening“ von Verbindungen hinsichtlich einer gewünschten Eigenschaft profitieren. Bislang lag der Schwerpunkt auf der Wirkstofffor-

[*] Dr. A. Ganesan, Dr. B. A. Kulkarni

Institute of Molecular and Cell Biology, National University of Singapore
15 Lower Kent Ridge Road, 119076 (Singapur)
Telefax: Int. + 779-1117
E-mail: mcgane@nus.sg

[**] Diese Arbeit wurde vom National Science and Technology Board, Singapur, gefördert.