

Das Kalottenmodell von $\{(\text{Ar})(\text{tBu})\text{N}\}_3\text{MoCl}$, einem neuartigen Katalysator für die Ringschlussmetathese von Alkinen, ist umgeben von Strukturformeln einiger Naturstoffe, bei deren Synthese diese Methode eingesetzt wurde.

Olefinmetathese und mehr**

Alois Fürstner*

Die Entwicklung definierter Katalysatoren für die Olefinmetathese, die sich durch hohe Aktivität, Stabilität und exzellente Toleranz gegenüber polaren funktionellen Gruppen auszeichnen, hat dieses Forschungsgebiet revolutioniert. Im Verlauf des letzten Jahrzehnts wurden diese neuartigen metallorganischen Reagentien rasch von der Organischen Chemie sowie der Polymerchemie vereinnahmt. Eine Fülle ele-

ganter Anwendungen auf die Synthese von Naturstoffen und anderen Verbindungen bezeugt diese Erfolgsgeschichte. Dieser Aufsatz bietet einen Überblick über den Fortschritt in diesem Bereich und versucht, die jüngsten Entwicklungen zu skizzieren, die eine noch größere Anwendungsbreite der Reaktion in Aussicht stellen. Anhand ausgewählter Beispiele wird der nachhaltige Einfluss der Metathese auf die

Logik der Syntheseplanung diskutiert. Auch wird gezeigt, dass die Metathese keinesfalls auf Alkene als Substrate beschränkt ist. Zuletzt wird auf bislang wenig beachtete Möglichkeiten eingegangen, wie Metathesereaktionen abseits der wohl etablierten mechanistischen Pfade durchführbar sind.

Stichwörter: Alkene • Alkine • Carbene • Carbone • Metathesen

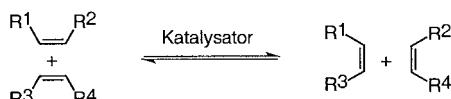
1. Einleitung

Karl Zieglers bahnbrechende Entdeckung, dass aus manchen Übergangsmetallverbindungen und Hauptgruppenelement-Alkylverbindungen *in situ* Katalysatoren gebildet werden, die die Polymerisation von Olefinen unter präzedenzlos milden Reaktionsbedingungen ermöglichen, war von kaum zu überschätzender Bedeutung für die chemische Forschung sowie die industrielle Produktion.^[1] Schon früh wurde entdeckt, dass einige Katalysatoren vom Ziegler-Typ nicht nur die Additionspolymerisation von Olefinen erlauben, sondern auch einen mechanistisch vollkommen anderen Prozess katalysieren, nämlich den wechselseitigen Austausch der Alkylideneinheiten von Alkenen.^[2] Diese Transformation, die sowohl die Spaltung als auch die Bildung von Doppelbindungen beinhaltet, wird heute allgemein als „Alkenmetathese“ bezeichnet (Schema 1);^[3] sie hat sich rasch von ihren

Ursprüngen in der Polyolefinchemie emanzipiert und zu einem äußerst erfolgreichen, unabhängigen Forschungsgebiet entwickelt.

Die erste Generation von Metathesekatalysatoren wies alle Charakteristika typischer Mischkatalysatoren vom Ziegler-Typ auf:^[2] Beispielsweise sind sie sehr aktiv, was jedoch auf Grund der stark Lewis-sauren und alkylierenden Eigenschaften zulasten der Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen geht. Daher sind sie für Anwendungen in der organischen Synthese kaum geeignet und blieben im Wesentlichen auf die Produktion wenig funktionalisierter Polymere beschränkt.

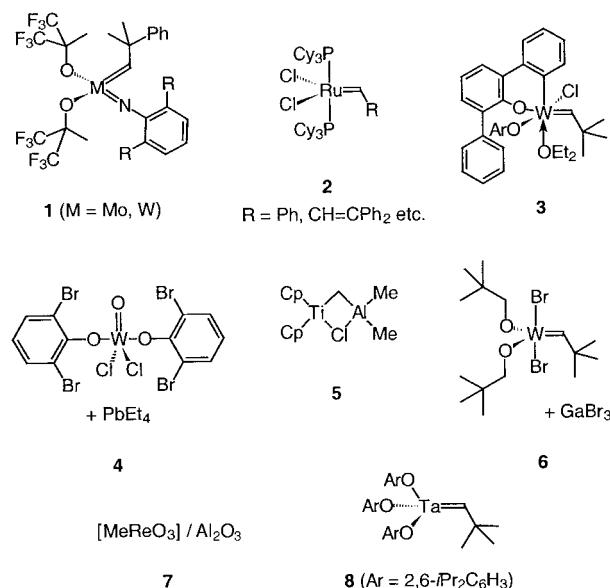
Diese ungünstige Situation wurde erst durch grundlegende Forschungen in der metallorganischen Chemie nachhaltig verändert. So gaben die Entdeckung von Metallalkylidenkomplexen^[4] und die Erkenntnis, dass solche Verbindungen definierte Zwischenstufen der Olefinmetathese darstellen, nicht nur den entscheidenden Hinweis zur Lösung des lange schwelenden Konflikts bezüglich des Mechanismus dieser Reaktion (Chauvin-Mechanismus),^[5] sondern leiteten auch die Entwicklung einer neuen Generation von Katalysatoren ein, die erstmals hohe Aktivität, Stabilität und ausgezeichnete Toleranz gegenüber polaren Substituenten in sich vereinigen. In Schema 2 sind einige dieser Katalysatoren zusammengestellt (einschließlich solcher Katalysatorvorstufen, aus denen *in situ* Metallalkylidene entstehen).^[6] Die wichtigsten und zugleich populärsten unter ihnen sind die von Schrock et al. entwickelten Wolfram- bzw. Molybdänalkylidenkomplexe **1**^[7] sowie die von Grubbs et al. vorgestellten Rutheniumcarbenkomplexe **2**.^[8] Beide sind heute kommerziell verfügbar. Innerhalb des letzten Jahrzehnts wurden diese Reagentien



Schema 1. Das Prinzip der Olefinmetathese.

[*] Prof. Dr. A. Fürstner
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2994
E-mail: fuerstner@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Eine Liste häufiger verwendeter Abkürzungen ist im Anhang zu finden.



Schema 2. Einige typische Metathesekatalysatoren und -katalysatorvorstufen.

rasch von der organischen Synthese sowie von der modernen Polymerchemie vereinnahmt, wovon zahlreiche ausgezeichnete Übersichtsartikel und Monographien beredtes Zeugnis ablegen.^[9–11]

Obgleich das Erreichen eines überaus hohen Standards vermuten ließe, dass das nahezu explosionsartige Wachstum dieses Forschungsgebiets nun langsam abklingt, versprechen die in letzter Zeit vorgestellten, weiter verbesserten Katalysatoren ein unvermindertes Tempo für die nächsten Jahre. Daher soll dieser Aufsatz weniger eine umfassende Darstellung des bisher Erreichten als vielmehr eine Akzentuierung der neuesten Entwicklungen bieten. Der Schwerpunkt wird auf die Fortschritte im Katalysatordesign gelegt sowie auf ausgewählte Anwendungen in der Synthese, an denen sich einige grundlegende Auswirkungen der Metathese auf die Logik der Syntheseplanung ablesen lassen. Ferner wird auf das sich abzeichnende Potential von Metathesereaktionen eingegangen, die statt Alkenen andere π -Elektronensysteme als Substrate nutzen. Abschließend wird ein kurzer Exkurs in die bislang wenig erforschte „Nicht-Chauvin-Welt“ geboten. Trotz der enormen Bedeutung der Metathese für die

moderne Polymerchemie wird dieses Gebiet hier nicht behandelt; vielmehr sei der Leser auf einige ausgezeichnete Übersichtsartikel und Monographien zu diesem Thema verwiesen.^[9–12]

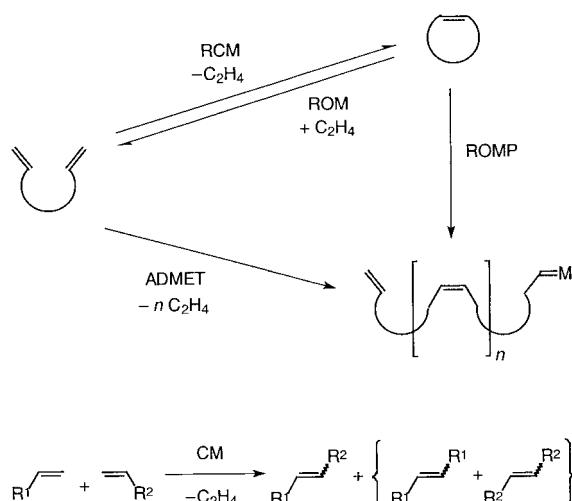
2. Mechanismus und Anwendungsmöglichkeiten

Der allgemein akzeptierte Verlauf von Metathesereaktionen (Chauvin-Mechanismus)^[5] besteht aus einer Abfolge formaler [2+2]-Cycloadditions- bzw. Cycloreversionsschritte, wobei Metallcarben- und Metallacyclobutan-Zwischenstufen durchlaufen werden (für mögliche Ausnahmen siehe Abschnitt 8). Da alle Schritte des katalytischen Kreislaufs prinzipiell reversibel sind, ergibt sich eine dem thermodynamischen Gleichgewicht entsprechende Zusammensetzung des Reaktionsgemisches. Um Metathesereaktionen „produktiv“ zu gestalten, ist es daher notwendig, dieses Gleichgewicht zu stören und in die gewünschte Richtung zu verschieben. Dies kann auf verschiedene Art erfolgen, wie die in Schema 3 zusammengefassten wichtigsten Anwendungsmöglichkeiten zeigen. Für eine davon, nämlich die Ringschlussmetathese (ring closing olefin metathesis, RCM) eines Diens, ist der Mechanismus in Schema 4 im Detail wiedergegeben. In diesem Fall ist die Reaktion entropisch getrieben, da aus einem Substrat zwei Produktmoleküle entstehen. Ist eines von ihnen leicht flüchtig (z. B. Ethen, Propen etc.), so wird sich das gewünschte Cycloalken im Reaktionsgemisch anreichern.

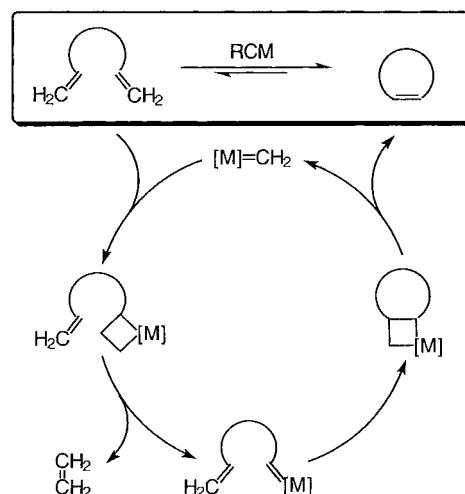
Da die meisten Metathesekatalysatoren empfindlich auf das Substitutionsmuster der Olefine reagieren, ist überdies die Retroreaktion in der Praxis kinetisch gehindert. Allerdings trifft dies nicht auf gespannte Cycloalkene zu, weil die frei werdende Ringspannung in diesen Fällen eine starke Triebkraft für die Ringöffnungs metathese (ring opening metathesis, ROM) oder die Ringöffnungs metathese-Polymerisation (ring opening metathesis polymerization, ROMP) liefert.^[12] Zuletzt sei erwähnt, dass die inhärente Konkurrenz zwischen RCM und der Dien-Metathese-Polymerisation (acyclic diene metathesis polymerization, ADMET)^[12c] in gewissem Maße durch Wahl der Konzentrationsverhältnisse sowie durch konformativ Zwänge im Substrat beeinflusst werden kann.



Alois Fürstner wurde 1962 in Österreich geboren. Er studierte Chemie an der Technischen Universität Graz, wo er seine Doktorarbeit 1987 unter Anleitung von Prof. Weidmann abschloss. Nach einem Postdoc-Aufenthalt in der Arbeitsgruppe von Prof. Oppolzer an der Universität Genf habilitierte er sich 1992 in Graz. Im Anschluss trat er 1993 eine Stelle als Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an, wo er 1998 zum Direktor am Institut berufen wurde. Zugleich ist er an der Universität Dortmund in der Lehre tätig. Für seine Arbeiten erhielt er mehrere Auszeichnungen, darunter das Dozentenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie (1994), der Ruhrpreis für Wissenschaft und Kunst (1998), der Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1999) sowie der Thieme-IUPAC-Preis für Synthetische Organische Chemie (2000). Seine derzeitigen Forschungsinteressen umfassen die Metallorganische Chemie und die homogene Katalyse, vor allem im Hinblick auf die Synthese biologisch aktiver Verbindungen.



Schema 3. Wichtige Arten von Metathesereaktionen: RCM = Ring-schlussmetathese (ring closing metathesis); ROMP = Ringöffnungsmeta-these-Polymerisation (ring opening metathesis polymerization); ADMET = acyclische Dienmetathese-Polymerisation (acyclic diene metathesis polymerization); CM = Kreuzmetathese (cross metathesis).



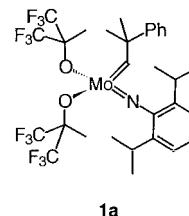
Schema 4. Der grundlegende Katalysekreislauf der RCM. Obwohl nicht explizit dargestellt, sind alle Einzelschritte und somit die Gesamtreaktion reversibel (siehe Text).

Da jede Metathesereaktion notwendigerweise ein Alken in ein neues Alken überführt, ist diese Umsetzung hervorragend für sequentielle Transformationen geeignet. Besonders attraktiv sind Dominoprozesse verschiedener Metathesearten (z.B. RCM/ROM/CM oder RCM/ROM/RCM), da sich aus ihnen ein großer Zuwachs an molekularer Komplexität im Verlauf eines einzigen katalytischen und atomökonomischen Schrittes ergibt. Ebenso sind Kombinationen aus Metathese und anderen typischen Reaktionen von Alkenen wie etwa der Diels-Alder-, Heck-, Cope- oder En-Reaktion möglich und versprechen ein bislang nur wenig erforschtes Potential. Einige Pionierleistungen auf diesem Gebiet, an denen die strategischen Vorteile solch sorgfältig abgestimmter Manöver klar zu Tage treten, werden in verschiedenen Abschnitten dieses Aufsatzes diskutiert.

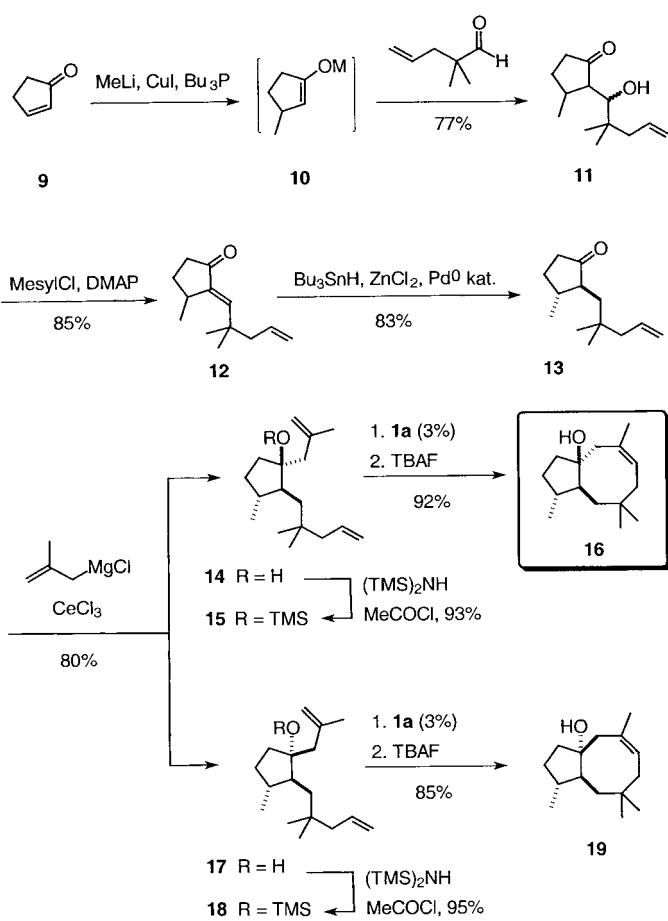
3. Jüngste Fortschritte in der Katalysatorenentwicklung

3.1. Molybdänkatalysatoren und asymmetrische Metathesereaktionen

Schrocks tetrakoordinierte Alkyldenkomplexe vom Typ $[M(=CHCMe_2Ph)(=NAr)(OR)_2]$ ($M = Mo, W$) mit sterisch anspruchsvollen Substituenten Ar und R am Imido- und den Alkoxidliganden stellen wirksame Metathese(prä)katalysatoren dar und wurden hinsichtlich des Mechanismus im Detail untersucht.^[7] Unter ihnen erwies sich die heute kommerziell verfügbare Verbindung **1a** als besonders aktiv. Allerdings sind dieser Komplex und seine Analoga äußerst empfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit und können nur in sorgfältig getrockneten Lösungsmitteln und mit Schutzgastechnik gehandhabt werden. Ihre hervorragende Reaktivität wiegt diesen Nachteil allerdings auf und macht aus **1a** einen fixen Bezugspunkt für alle weiteren Studien über Metathesekatalysatoren.



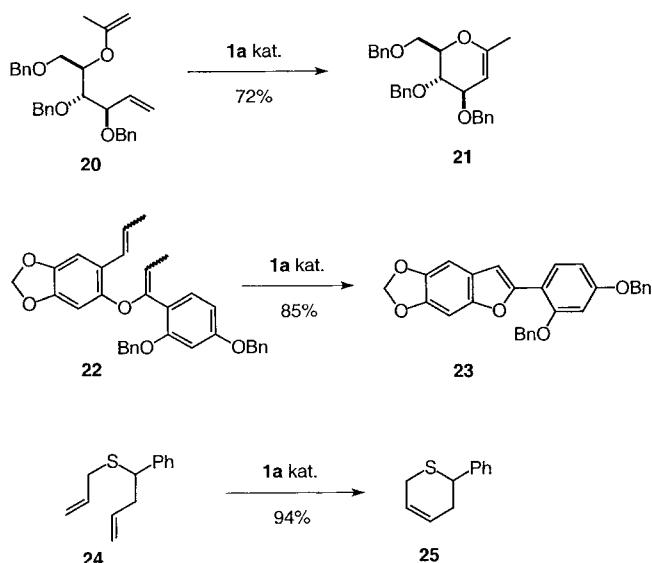
Da die Anwendungen von **1a** in der organischen Synthese und der Polymerchemie erst kürzlich umfassend dargestellt worden sind,^[13] soll an dieser Stelle ein einziges repräsentatives Beispiel genügen, um die exzellente Aktivität der Schrock-Komplexe zu verdeutlichen. So war dieser Komplex lange Zeit der einzige Metathesekatalysator, der die Herstellung von tri- und sogar von tetrasubstituierten Doppelbindungen ermöglichte (allerdings wurden kürzlich Rutheniumkatalysatoren vorgestellt, die solche Produkte ebenfalls zugänglich machen; diese Entwicklung wird in Abschnitt 3.2.2 beschrieben).^[14] Schema 5 zeigt die auf einer Metathesereaktion beruhende Totalsynthese des Terpens Dactylool **16**.^[15] Dabei führt eine Dreikomponentenkupplung, die die Additon von „MeCu“ an Cyclopentenon **9** und Alkylierung des so gebildeten Enolats **10** mit 2,2-Dimethyl-4-pentenal beinhaltet, zum Aldol **11**; dieses kann anschließend leicht in das *trans*-disubstituierte Keton **13** überführt werden. Die Umsetzung mit Methallylcerdichlorid liefert ein Gemisch der diastereomeren Alkohole **14** und **17**, die nach chromatographischer Trennung und O-Silylierung in Gegenwart von **1a** nach Desilylierung der Rohprodukte schließlich glatt zum gewünschten Terpen **16** und dessen Epimer **19** führen. Alle Versuche, das Dien **15** mit einem Rutheniumkatalysator des Typs **2** zu cyclisieren, schlugen hingegen fehl. Damit verdeutlicht dieser Vergleich die überlegene Reaktivität von **1a** bei der Bildung tri- und tetrasubstituierter Produkte und zeigt überdies, dass RCM sogar die Herstellung gespannter mittlerer Ringe erlaubt (siehe auch Lit. [161]), sofern die Cyclisierung der Substrate konformativ begünstigt ist. Ferner sei erwähnt, dass alle bisherigen Synthesen von Dactylool über konventionellere Routen vergleichsweise lang und unergiebig sind (9–20 Stufen mit Gesamtausbeuten von <0.1%). Damit gibt diese Anwendung (sechs Syntheseschritte, 17% Gesamtausbeute für **16** + 19% für das Epimer **19**)^[15] einen ersten Eindruck von den Vorteilen, die die Metathese für die moderne organischen Synthese bietet.



Schema 5. Synthese von Dactylool **16** mit einer Ringschlussmetathese als Schlüsselreaktion.

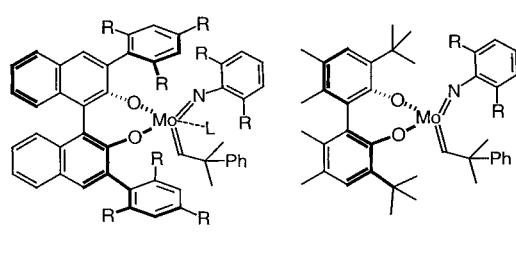
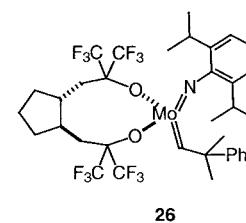
Weitere Stärken des Molybdänkomplexes **1a** liegen in seiner Verträglichkeit mit einigen funktionellen Gruppen, die die alternativen Rutheniumkatalysatoren **2** beeinträchtigen. Die ungünstige Kombination von „hartem“ Mo^{VI}-Zentrum und „weichen“ Schwefel- oder Phosphordonoren erklärt, warum Substrate wie das Dien **24** in Gegenwart von **1a** glatt cyclisieren, während sie mit dem Rutheniumcarbenkomplex **2a** nicht reagieren.^[16] Zudem wird dieser Katalysator durch die elektronischen Eigenschaften der Olefine kaum beeinflusst und setzt sogar elektronenreiche (z.B. Enolether) sowie elektronenarme Substrate (z.B. Acrylate, Acrylnitril) um.^[17] Einige repräsentative Beispiele sind in Schema 6 gezeigt. Auch in diesen Fällen ist die Rutheniumcarben-Stammverbindung **2** weitgehend untauglich;^[18] allerdings sei erwähnt, dass neu entwickelte, heteroleptische Rutheniumverbindungen ernsthaft mit Schrock's Molybdänkomplex **1a** zu konkurrieren beginnen (siehe Abschnitt 3.2.2).

Im Verbund mit der ausgeprägten Reaktivität erweist sich der modulare Aufbau von Schrock's Alkylidenkomplexen als weiterer Vorteil. So lassen sich leicht verschiedene Alkoxidliganden einführen – auch solche mit chiralem Rückgrat. Diese ermöglichen die Durchführung asymmetrischer Metathesereaktionen, z.B. asymmetrischer Ringschlussmetathesen (ARCM) oder asymmetrischer Ringöffnungs/Kreuzmetathese-Kaskaden. Solche Möglichkeiten wurden erstmals anhand des Katalysators **26** demonstriert, dessen Alkoxidligand als



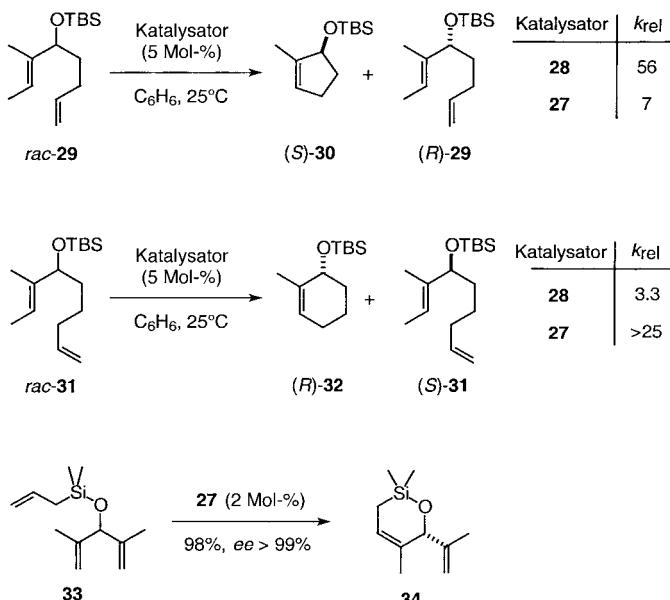
Schema 6. Ringschlussmetathesen, die nur mit dem Schrock-Katalysator **1a** gelingen.

cyclisches Analogon der OCMe(CF₃)₂-Einheiten von **1a** aufzufassen ist.^[19] Allerdings konnten erst in jüngster Zeit mit Hilfe der Molybdänkomplexe **27** und **28**, die substituierte BINOL- bzw. BIPHEN-Liganden tragen, ausgezeichnete

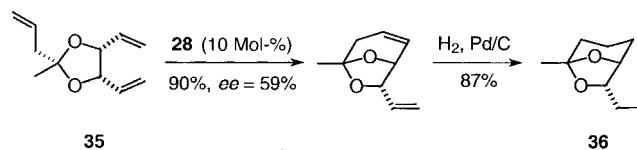


27 (*L* = thf; *R* = *i*Pr) **28** (*R* = Me, *i*Pr)

asymmetrische Induktionen verwirklicht werden.^[20] Obschon es für ein umfassendes Bild dieser Entwicklung noch zu früh ist, weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass der Katalysator **28** besonders für die asymmetrische Bildung fünfgliedriger Ringe durch ARCM geeignet ist, wohingegen sein BINOL-Analogon **27** bessere Resultate bei sechsgliedrigen Produkten liefert.^[20] Allerdings muss auch das Substitutionsmuster der Substrate bei der Wahl des Katalysators berücksichtigt werden. Einige ausgewählte Beispiele sind in Schema 7 zusammengestellt. Eine Synthese von (+)-*endo*-Brevicomin **36**, die auf der Desymmetrisierung des *meso*-

Schema 7. Beispiele für die Anwendung von **27** und **28**.

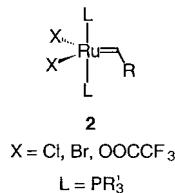
Triens **35** mit Hilfe von **28** beruht, ist das erste Beispiel für die Nutzung dieser sich erst entfaltenden Methodik in der Naturstoffchemie (Schema 8).^[21]

Schema 8. Desymmetrisierung des *meso*-Triens **35** durch Ringschlussmetathese bei der Synthese von (+)-*endo*-Brevicomin **36**.

3.2. Rutheniumkatalysatoren

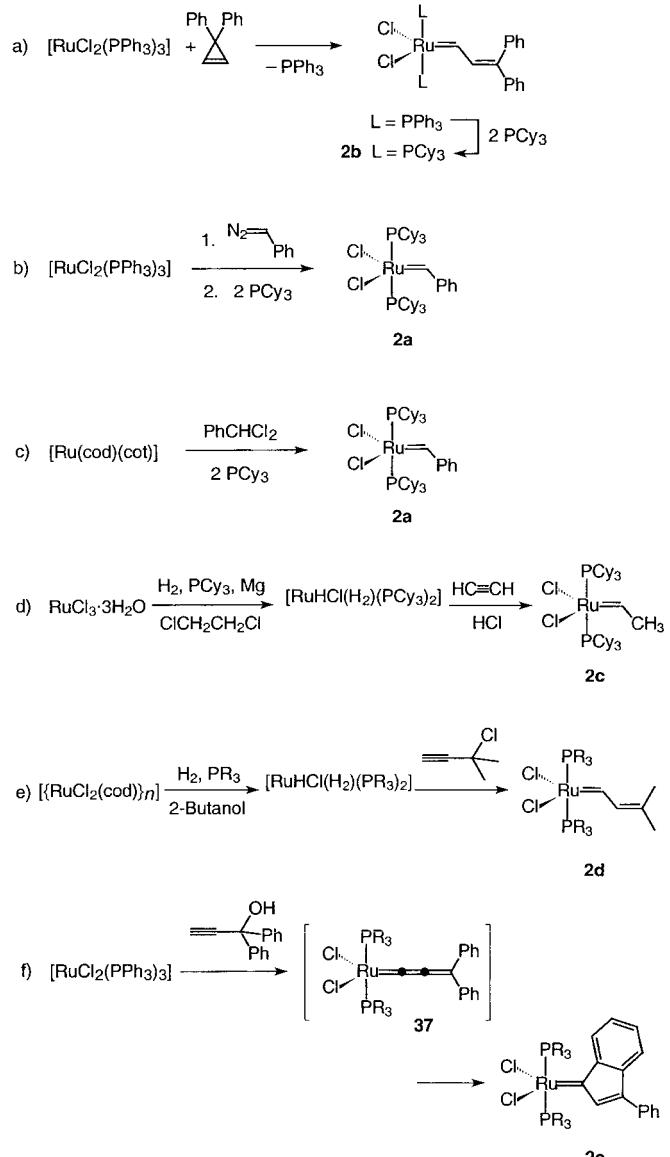
3.2.1. Variationen über ein Thema von Grubbs

Die Entdeckung von Grubbs, dass Rutheniumcarbenkomplexe vom Typ **2** hochaktive (Prä)katalysatoren für Metathesereaktionen aller Art darstellen, bedeutete in vielerlei Hinsicht einen Durchbruch und hat ein lawinenartiges Interesse an dieser Transformation ausgelöst.^[8] Obwohl ihre Aktivität im Allgemeinen geringer ist als die des Molybdänalkylenkomplexes **1a**, machen eine bisher ungekannte Kompatibilität dieser Verbindungen eines „späten“ Übergangsmetalls mit zahlreichen funktionellen Gruppen sowie ihre einfache Handhabung, die sich aus der relativ hohen Stabilität gegenüber Sauerstoff, Wasser oder Verunreinigungen in den gängigen Lösungsmitteln ergibt, aus diesen Komplexen äußerst nützliche Werkzeuge und erklären ihre große Popularität. Viele elegante Anwendungen auf die Synthese komplexer Zielverbindungen stellen die enorme Anwendungsbreite dieser Komplexe deutlich unter Beweis. Dabei hat sich eine Fülle von Informationen angehäuft, die



bereits in mehreren Übersichtsartikeln zusammengefasst wurde und daher an dieser Stelle nicht wiederholt werden muss.^[9–11]

Allerdings stellte zunächst die etwas umständliche Herstellung des Diphenylvinylcarbenkomplexes **2b** ($R = \text{CH}=\text{CPh}_2$) als der historisch ersten Verbindung dieses Typs ein gewisses Handikap dar. Dieser Katalysator wird durch eine Ru^{II} -induzierte Umlagerung von Diphenylcyclopropen gewonnen (Schema 9a).^[8a,b] Da jedoch der Substituent R an der

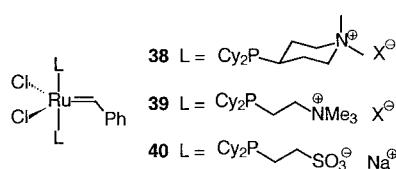


Schema 9. Synthesen einiger Katalysatoren vom Grubbs-Typ.

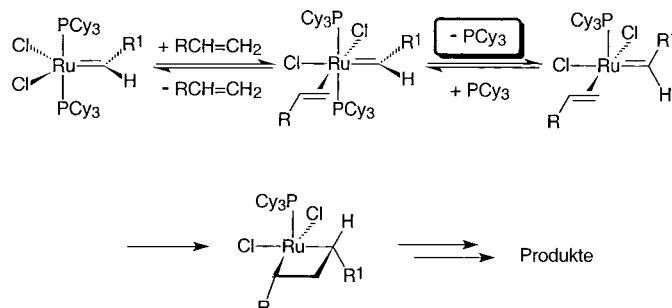
Carbeneinheit von **2** selbst in vielen katalytischen Kreisläufen keine Rolle spielt,^[22, 23] hat man rasch nach praktikableren Carbenquellen als Diphenylcyclopropen gesucht, um einen verbesserten Zugang zu dieser Familie von Rutheniumverbindungen zu eröffnen. Die wichtigsten sind in Schema 9 zusammengefasst. So bedeutete etwa die Verwendung von Diazoalkanen anstelle von Diphenylcyclopropen einen deutlichen Fortschritt,^[8c,e] wobei allerdings das von diesen Rea-

gentien ausgehende Gefahrenpotential nicht vernachlässigt werden darf (Schema 9b). Der so erhältliche Komplex **2a** ($R = \text{Ph}$) ist heute kommerziell verfügbar und hat deshalb besonders zahlreiche Anwendungen gefunden. Weiter verbesserte Herstellungsmethoden, die sich z. T. auch im industriellen Maßstab anwenden lassen, nutzen *gem*-Dihalogenide (Schema 9c),^[24] Alkine (Schema 9d),^[25] oder Propargylchloride (Schema 9e)^[26] als Carbenvorstufen. Eine weitere praktikable Methode basiert auf der Umsetzung von $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ mit Diphenylpropargylalkohol (Schema 9f) und liefert den Phenylindenylkomplex **2e** (und nicht, wie ursprünglich angenommen, die Allenylidenverbindung **37**).^[27] Wie eine detaillierte Untersuchung ergab, ist **2e** in RCM-Reaktionen dem „Standardkomplex“ **2a** ebenbürtig oder sogar leicht überlegen (ein Beispiel wird in Abschnitt 5.6 diskutiert).^[28]

Der Einfluss der Ligandsphäre auf die katalytische Aktivität der fünfach koordinierten 16-Elektronenkomplexe vom Typ **2** wurde systematisch untersucht.^[8, 29] Als anionischer Substituent X erwies sich Chlorid als optimal. Allerdings muss der Effekt dieser elektronenziehenden Gruppe durch elektronenreiche und sterisch anspruchsvolle Phosphanliganden mit möglichst großem Kegelwinkel, z. B. PCy_3 oder $\text{P}(\text{Cyclopentyl})_3$, austariert werden. Nur wenige „Designerphosphane“ führen zu vergleichbaren Aktivitäten.^[30] Unter ihnen ist besonders auf Raum erfüllende Trialkylphosphanen hinzzuweisen, die entweder quartäre Ammonium- oder Sulfonatgruppen tragen.^[31] Die daraus gebildeten Komplexe **38–40** erlauben die Durchführung von RCM-Reaktionen ungeschützter Substrate in Wasser oder Methanol sowie Emulsionspolymerisationen geeigneter Alkene in zweiphasigen Reaktionsmedien.



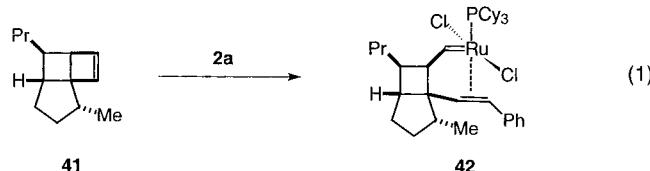
Detaillierte mechanistische Untersuchungen verdeutlichen den Effekt der Phosphanliganden auf die katalytische Aktivität. So wurde nachgewiesen, dass der dominierende Reaktionsweg, der für ca. 95 % der beobachteten Turnovers des Katalysators verantwortlich zeichnet, die Dissoziation eines der beiden PCy_3 -Liganden von **2a** erfordert;^[32] allerdings ist nicht eindeutig geklärt, ob dieser dissoziative Schritt vor oder nach der Bindung des Alkens erfolgt (Schema 10). Der sterische Anspruch und die elektronischen Eigenschaften des verbleibenden Phosphans haben entscheidende Bedeutung für die Stabilisierung der gebildeten reaktiven Zwischenstufen. Der alternative Reaktionsweg, bei dem beide Phosphanen am Rutheniumzentrum verbleiben, ist zwar möglich, aber vergleichsweise ineffizient. Die Bindungsstelle des Olefins befindet sich wahrscheinlich *cis* zur Carbeneinheit und *trans* zu einem der beiden Chloratome; die anschließende Bildung des ersten Metallacyclus ist vermutlich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.^[32]



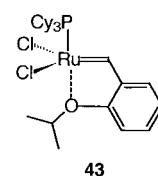
Schema 10. Der für Katalysatoren vom Grubbs-Typ vorgeschlagene dissoziative Mechanismus.^[32]

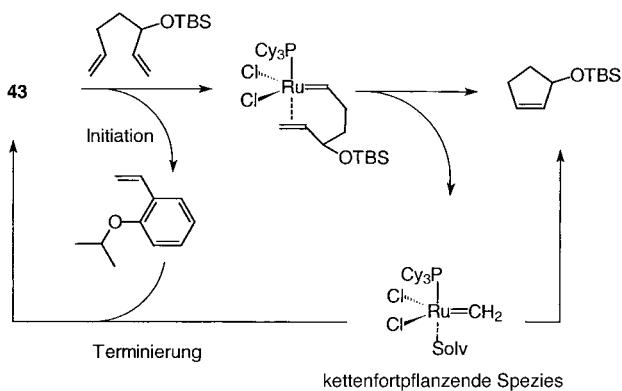
Neueste Untersuchungen untermauern diese mechanistischen Vorstellungen, die zunächst weitgehend aus kinetischen Daten abgeleitet wurden. Dabei sind die direkte Beobachtung reaktiver Zwischenstufen mittels Electrospray-Tandem-MS,^[33] theoretische Berechnungen der Reaktionskoordinate^[34] sowie folgende präparative Ergebnisse zu nennen:

1) Snapper et al. gelang es, einen Rutheniumkatalysator „auf frischer Tat“ zu ertappen und eingehend zu charakterisieren.^[35] So liefert die Umsetzung des Carbens **2a** mit dem gespannten Olefin **41** einen neuen Komplex **42**, in dem die Olefineinheit eine der beiden PCy_3 -Gruppen ersetzt hat. Auch konnte gezeigt werden, dass es sich bei **42** um eine katalytisch aktive und somit relevante Verbindung und keinesfalls um das Ende eines nichtproduktiven Reaktionswegs handelt [Gl. (1)].



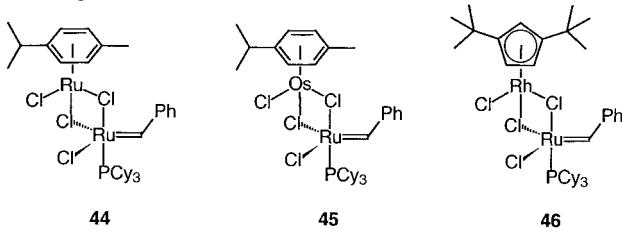
- 2) Additive wie HCl (DCl) oder Cu^{I} -Salze, die in der Lage sind, PCy_3 vom Präkatalysator abzuziehen oder freies PCy_3 in Lösung zu binden, führen zu einer drastischen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, weil sie die Konzentration an aktiver Spezies in Lösung erhöhen. Allerdings geht dies deutlich zu Lasten der Lebensdauer des Katalysators.^[32]
- 3) Der wohl durchdachte Aufbau des von Hoveyda et al. vorgestellten Komplexes **43** trägt den erwähnten mechanistischen Einsichten ebenfalls Rechnung.^[36] Die *ortho*-ständig an der Phenylcarbeneinheit angebrachte $\text{O}i\text{Pr}$ -Gruppe stabilisiert den Komplex im „resting state“, macht aber Substratmolekülen leicht Platz. Überdies regeneriert sich dieser Komplex selbst, sobald das Edukt in Lösung verbraucht ist (Schema 11), und kann durch Säulenchromatographie wiedergewonnen werden.



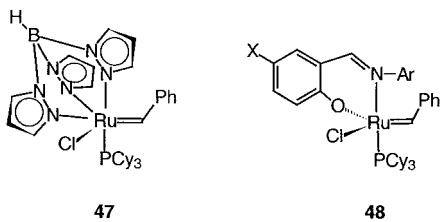


Schema 11. Beispiel einer durch den Komplex **43** katalysierten RCM-Reaktion. Sobald das gelöste Substrat verbraucht ist, wird die aktive Spezies durch $i\text{PrOC}_6\text{H}_4\text{CH=CH}_2$ „eingefangen“ und somit der Prækatalysator **43** regeneriert.

- 4) Wird eine der beiden PCy_3 -Gruppen in **2a** durch ein koordinativ labiles Metallfragment ersetzt, so resultiert daraus ebenfalls eine gesteigerte Reaktivität. Dies gilt z. B. für die zweikernigen Komplexe **44–46**.^[37] Allerdings ist wiederum die Lebensdauer des Katalysators in Lösung relativ gering, da das Metallfragment nicht in der Lage ist, kurzlebige Zwischenstufen in Lösung durch Rekomplexbildung zu stabilisieren.



- 5) Im Gegensatz dazu erhöht die Einführung chelatisierender Liganden am Ru-Zentrum die thermische Stabilität der Komplexe, vermindert jedoch deren katalytische Aktivität. Dies gilt z. B. für die Komplexe **47** und **48**, die Tris(pyrazolyl)borat bzw. funktionalisierte Schiff-Basen als Liganden tragen.^[38] So zeigt **48** nur bei hohen Reaktionstemperaturen katalytische Eigenschaften, während **47** kinetisch inert und somit nicht als Metathesekatalysator geeignet ist.



Weitergehende Studien haben auch die Hauptzerfallswege für Katalysatoren des Typs **2** offengelegt.^[39] So zersetzen sich substituierte Carbene ($\text{R}+\text{H}$) im Wesentlichen durch bimolekulare Prozesse, wohingegen der Methylenkomplex ($\text{R}=\text{H}$),^[22] der in typischen RCM-Reaktionen für 95 % des katalytischen Turnovers sorgt, unimolekular zerfällt. Diese

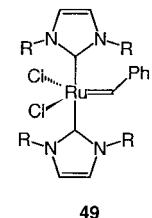
Dichotomie erklärt erstens, warum für alle Substrate mit geringer Cyclisierungsneigung hohe Katalysatorbeladungen notwendig sind, und zweitens, warum Liganden, die sowohl die Ringschlussreaktion als auch den Zerfall des Katalysators fördern, keinen echten präparativen Fortschritt bedeuten.

Trotz dieser wichtigen mechanistischen Erkenntnisse sind längst nicht alle Details von Metathesereaktionen geklärt, die durch Komplexe des Typs **2** katalysiert werden. So hat etwa eine kürzlich erschienene Arbeit gezeigt, dass auch radikalische Zwischenstufen zu einem noch ungeklärten Zeitpunkt am katalytischen Prozess beteiligt sind.^[40] Die Eigenschaft von **2**, radikalische Reaktionen wie die Kharash-Addition von Chloroform an Olefine oder die radikalische Polymerisation von Methylmethacrylat auszulösen, waren in der Literatur bereits hinreichend dokumentiert.^[41]

3.2.2. Rutheniumkomplexe mit N-heterocyclischen Liganden: Katalysatoren mit erhöhter Anwendungsbreite und gesteigerter Reaktivität

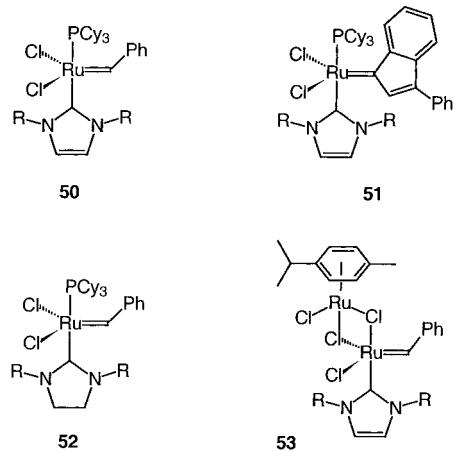
Wie oben ausgeführt, bestimmen im Wesentlichen die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Neutralliganden, die während des in Schema 10 gezeigten dissoziativen Reaktionswegs an den reaktiven Zwischenstufen verbleiben, die Leistungsfähigkeit des Katalysators. Um dessen Lebensdauer und Aktivität zu erhöhen, sollten diese Liganden basischer und sterisch noch anspruchsvoller sein als PCy_3 . Diese Voraussetzungen erfüllen N-heterocyclische Carbene (NHC).^[42]

Herrmann et al. berichteten erstmals über Anwendungen von NHC-Liganden in der Metathese.^[43] Allerdings erwiesen sich die von ihnen zunächst hergestellten Komplexe des Typs **49**, in denen beide PCy_3 -Einheiten von **2a** durch N,N -disubstituierte 2,3-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yliden-Gruppen ersetzt sind, als sehr stabil, doch wenig reaktiv. Dies bestätigt im Grunde die oben diskutierten mechanistischen Vorstellungen, weil die „beharrlichen“ NHC-Liganden den dissoziativen Mechanismus benachteiligen und somit nur geringe Konzentrationen der katalytisch relevanten Rutheniumtemplate in Lösung vorliegen dürften.



Jedoch sollte die Kombination eines kinetisch inerten, stark Elektronen schiebenden NHC-Liganden und eines koordinativ labilen Fragments zum gewünschten synergetischen Effekt führen. Dieses Konzept verfolgten unabhängig voneinander drei Forschungsgruppen, die annähernd gleichzeitig über Synthese und Eigenschaften der heteroleptischen Komplexe **50–53** berichteten.^[44–46] Diese unterscheiden sich voneinander 1) in der Wahl des NHC-Liganden, der entweder „ungesättigt“ oder „gesättigt“ sein kann (siehe **50** und **52**), 2) in den Substituenten R an den N-Atomen, 3) im jeweils komplementären, kinetisch labilen Fragment sowie 4) im Alkyliden-Teil, der nicht notwendigerweise $=\text{CHPh}$ sein muss (siehe Verbindung **51**).

Ergebnisse kalorimetrischer Untersuchungen sprechen dafür, dass der NHC-Ligand mit $\text{R}=\text{Mesityl}$ um ca. 5 kcal mol^{-1} stärker an Ru bindet als PCy_3 .^[44] Überdies ergaben Kristallstrukturuntersuchungen, dass auf Grund einer kurzen Metall-



NHC-Bindung dieser sterisch sehr anspruchsvolle Ligand nahe an das Metallzentrum herangebracht wird und es somit effektiv gegen bimolekularen Zerfall abschirmt. Die Ru-NHC-Bindung ist formal als „Einfachbindung“ aufzufassen, da der Ligand als starker σ -Donor fungiert und kaum π -Acceptoreigenschaften aufweist. Allerdings ist die Rotation um die Bindung aus sterischen Gründen stark eingeschränkt.^[43, 44, 46b]

Obwohl es für eine abschließende Bewertung der katalytischen Eigenschaften dieser Rutheniumcarbenkomplexe der „zweiten Generation“ entschieden zu früh ist, lassen die bisher verfügbaren Daten den Schluss zu, dass sich neue Perspektiven für die präparative Chemie eröffnen. Am bedeutsamsten ist, dass ihre Aktivität die der Grubbs-„Standardkatalysatoren“ **2** deutlich übersteigt und an die in Abschnitt 3.1 diskutierte Reaktivität von Schrocks Molybdänalkylidenkomplex **1a** heranreicht bzw. diese sogar übertrifft. Da sie überdies thermisch sehr stabil, wenig empfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit sowie kompatibel mit vielen funktionellen Gruppen sind, bilden diese neuen Verbindungen außerordentlich nützliche Werkzeuge für den Anwender und definieren einen neuen Standard in der Olefinmetathese.

Folgende Beispiele aus der jüngsten Literatur sollen dies verdeutlichen. Eine der auffälligsten Eigenschaften der neuen heteroleptischen Komplexe ist ihre Fähigung zum Aufbau von tri- und selbst tetrasubstituierten Doppelbindungen durch RCM oder CM.^[45, 46a, 47] Repräsentative Beispiele einschließlich einiger Anellierungsreaktionen unter Bildung bicyclischer Produkte finden sich in Tabelle 1. Solche Produkte konnten bisher nur mit Hilfe des Molybdänalkylidenkomplexes **1a** erhalten werden und befanden sich klar außerhalb der präparativen Reichweite von **2a**. Ebenso sind Umsetzungen von Acrylaten mit **2a** problematisch, während sie in Gegenwart des Katalysators **50** sogar dann gelingen, wenn ein hoher Substitutionsgrad vorliegt.^[47, 45d]

Ein weiteres informatives Beispiel ist die in Gleichung (2) dargestellte Bildung des Conduritol-F-Derivats **55** (Tabelle 2).^[48] So erwies sich die Cyclisierung des von D-Glucose abgeleiteten Diens **54** mit Hilfe des Grubbs-Carbens **2a** als schwierig und erforderte zur Erreichung vollständigen Umsetztes hohe Katalysatorbeladungen und sehr lange Reaktionszeiten.^[48, 49] Der zweite Eintrag verdeutlicht die wesentlich höhere Reaktivität des Schrock-Katalysators **1a**, der das

Tabelle 1. RCM-Reaktionen, die durch Rutheniumkomplexe mit NHC-Liganden katalysiert werden.^[a]

Produkt	Kat.	R	Ausb. [%]	Lit.
	50	Mesityl	96	[47]
	50	CHMePh	80	[46b]
	51	Mesityl	97	[47]
	53	C ₆ H ₁₁	63	[46b]
	50	CHMePh	96	[46b]
	51	Mesityl	89	[47]
	53	C ₆ H ₁₁	88	[46b]
	50	Mesityl	98	[47]
	51	Mesityl	71	[47]
	53	C ₆ H ₁₁	65	[46b]
	50	Mesityl	95	[47]
	50	Mesityl	92	[47]
	50	Mesityl	63	[47]
	50	Mesityl	89	[47]

[a] E = COOEt.

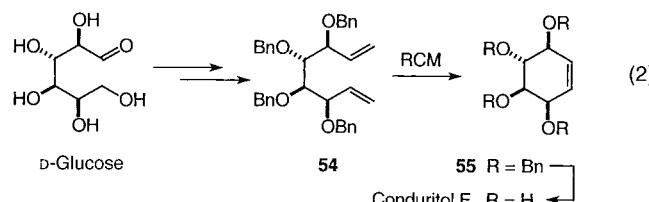


Tabelle 2. Vergleich der Reaktivität einiger Metathesekatalysatoren am Beispiel der in Gleichung (2) gezeigten Umsetzung.

Katalysator	Reaktionszeit [h]	Ausbeute an 55 [%]
2a	60	32 (GC)
1a	1	92
50 (R = Mesityl)	2	89

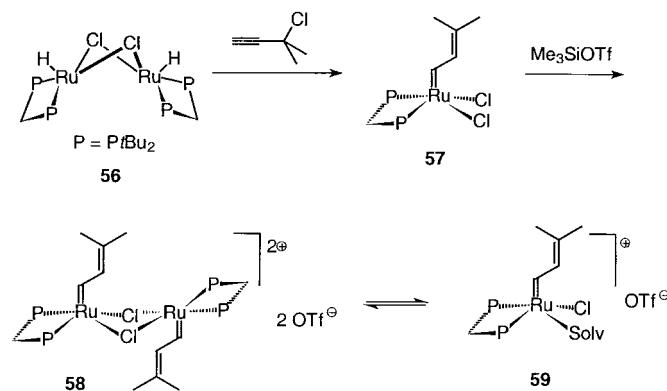
Substrat innerhalb einer Stunde umsetzt und das gewünschte Cyclohexenderivat in ausgezeichneten Ausbeuten liefert.^[48] Wie jedoch der dritte Eintrag erkennen lässt, erweist sich der neue und weitgehend luftstabile Rutheniumkomplex **50** als ähnlich wirksam. Dieses Ergebnis illustriert den durch den NHC-Liganden bewirkten großen Zugewinn an Reaktivität und bestätigt die Auffassung, dass heteroleptische Rutheniumkomplexe äußerst praktische Alternativen zum sehr empfindlichen Molybdänkatalysator **1a** darstellen.

Zuletzt sei erwähnt, dass sich die Reaktivität von **50** in gewissem Maß durch Wahl der Stickstoff-Substituenten und

des Reaktionsmediums steuern lässt,^[47] wenngleich dieser kooperative Effekt bislang kaum verstanden wird. Ferner scheinen Komplexe wie **52** mit „gesättigten“ NHC-Liganden vom „Wanzlick-Typ“ reaktiver zu sein als ihre Analoga **50**, die „ungesättigte“ Carbenliganden vom „Arduengo-Typ“ tragen.^[45b,c] Da erstere sowohl am Kohlenstofffrückgrat als auch an den Stickstoff-Substituenten chiral gemacht werden können, dürften sie sich in Zukunft auch in asymmetrischen Metathesereaktionen als nützlich erweisen.

3.2.3. Ein kationisches Szenario: Aktivierung von Rutheniumcarbenkomplexen durch Chlorid- statt durch Phosphanabstraktion

Wie oben diskutiert, ist die Dissoziation eines der beiden Neutralliganden für die Aktivierung der Präkatalysatoren vom Grubbs-Typ verantwortlich. Jüngere Arbeiten von Hofmann et al. zeigen jedoch eine alternative Möglichkeit. So liefert die Umsetzung von $[(\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2)_n]$ mit Bis(di-*tert*-butylphosphanyl)methan (dtbpm) und Et_3N unter Wasserstoffatmosphäre den zweikernigen Hydridokomplex **56**, der mit Dimethylpropargylchlorid zum monomeren Carbenkomplex **57** mit *cis* statt wie üblich *trans* angeordneten Phosphanliganden reagiert (Schema 12).^[50] Zwar initiiert diese



Schema 12. Bildung des neutralen Carbenkomplexes **57**, der weiter zum kationischen Komplex **59** umgesetzt werden kann.

Neutralverbindung ihrerseits die Ringöffnungsmetathese-Polymerisation von geeigneten Cycloalkenen, doch lässt sie sich bei Behandlung mit Me_3SiOTf in eine noch wesentlich aktiveren Verbindung überführen.^[51] Durch irreversible Bildung von Me_3SiCl wird das kationische Intermediat **58** erzeugt, das im Festkörper dimer vorliegt, in Lösung jedoch rasch in seine monomeren Einheiten dissoziiert, wie eingehende NMR-Untersuchungen zeigen. Diese monomeren und kationischen Carbene **59**, die einen sterisch anspruchsvollen neutralen Chelatliganden, aber nur ein Chloratom in der Koordinationsspäre des Rutheniums tragen, stellen außergewöhnlich aktive Katalysatoren in ROMP-Experimenten dar und bewirken die RCM von 1,7-Octadien sogar bei -40°C .^[51] Allerdings steht eine eingehendere Untersuchung ihres präparativen Potentials noch aus.

3.2.4. Weitere Metathesekatalysatoren auf Rutheniumbasis

Trotz des enormen Erfolges der Grubbs-Carbenkomplexe und ihrer Derivate wird aus der Literatur auch eine Suche nach alternativen Metathesekatalysatoren mit vergleichbarer Effizienz und Anwendungsbreite erkennbar.^[52] Dabei ist besonders auf den einkernigen 18-Elektronenkomplex $[(\eta^6\text{-Cumol})\text{RuCl}_2(\text{PR}_3)]$ **60** hinzuweisen. Obwohl diese Verbindung per se nur geringe Aktivität aufweist ($\text{R} = \text{Cy} > \text{iPr} \gg \text{Ph}$), stellt sie einen wertvollen, weil gut verfügbaren Präkatalysator dar, der auf vielfältige Weise aktiviert werden kann:

- 1) So initiiert **60** in Gegenwart katalytischer Mengen von Trimethylsilyldiazomethan oder Diazoacetat die Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP) von Cycloocten und anderen cyclischen Monomeren. Die erhaltenen Polymere weisen hohes Molekulargewicht und niedrige Polydispersitäten auf.^[53] Ester, Ether, Epoxide und Alkylbromide sind mit diesem Katalysatorsystem kompatibel. Allerdings wurden bislang keine Anwendungen auf RCM-Reaktionen berichtet.
- 2) **60** und das Osmium-Analogon sind photochemisch aktivierbar. So führt Bestrahlung mit einer 200-W-Quecksilberhochdrucklampe zu effizienten Katalysatoren für die technisch bedeutsame Polymerisation von Dicyclopentadien („Photo-ROMP“).^[54] Es wird vermutet, dass die Dissoziation des Arenliganden der Auslöser des katalytischen Prozesses ist. Später wurde gefunden, dass keine spezielle photochemische Ausrüstung nötig ist, um **60** zu aktivieren: So führt schon das Erhitzen einer Lösung dieses Komplexes zur effizienten RCM geeigneter Dien-Substrate, sofern die Reaktionslösung starkem Neonlicht oder Tageslicht ausgesetzt wird.^[55] Auch wenn der Ringschluss langsamer erfolgt als bei Verwendung des Grubbs-Katalysators **2a**, sind sowohl die erhaltenen Ausbeuten als auch die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ähnlich, wie aus den in Tabelle 3 gezeigten Daten hervorgeht. Da **60** aus dem kommerziell erhältlichen Dimer $[(\eta^6\text{-Cumol})\text{RuCl}_2]_2$ und PCy_3 in situ gebildet wird, sollte diese Methode auf Grund ihrer einfachen Durchführbarkeit als besonders benutzerfreundliches System in der organischen Synthese Beachtung finden.
- 3) Die Umsetzung von **60** mit Propargylalkoholen in Gegenwart geeigneter Chloridfänger führt zur Bildung kationischer Rutheniumallenylidenkomplexe wie **61** oder **63**, die sich als sehr aktive Metathesekatalysatoren erwiesen (Schema 13).^[56] Systematische Variationen ihres Bauplans haben nicht nur die Bedeutung des Phosphans verdeutlicht ($\text{PCy}_3 > \text{PiPr}_3 \gg \text{PPh}_3$), sondern auch einen unerwartet starken Einfluss des Gegenions auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Selektivität der Umsetzung gezeigt; $\text{X} = \text{OTf}$ erwies sich dabei als beste Wahl. Aus den in Tabelle 3 zusammengestellten, durch den Komplex **61** katalysierten Umsetzungen wird die große Anwendungsbreite und das exzellente Eigenschaftsprofil dieser Allenylidenkatalysatoren durch Vergleich mit anderen Metathesekatalysatoren offenbar.

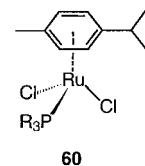
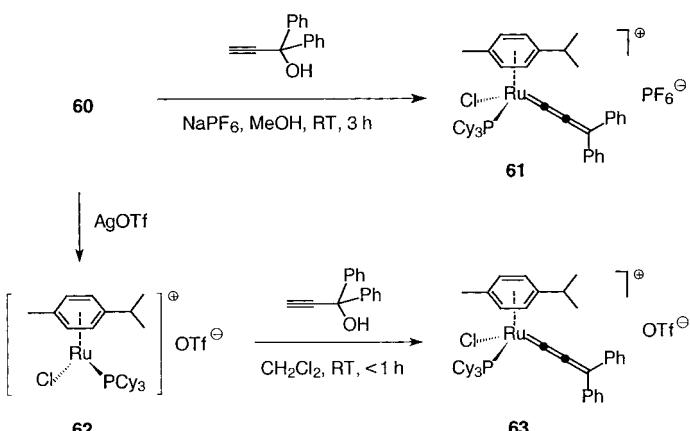
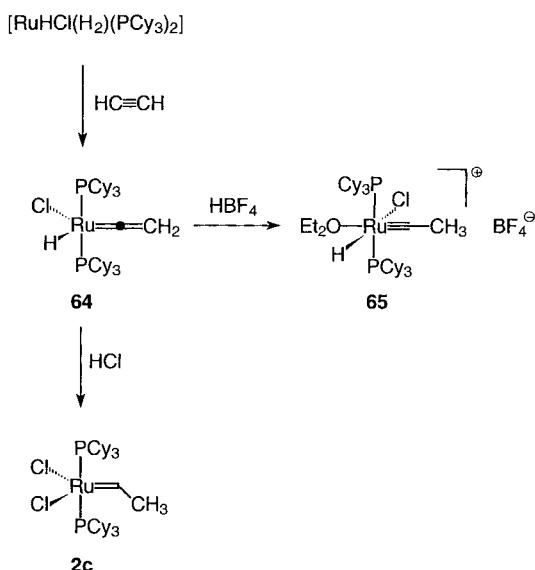


Tabelle 3. Vergleich der Reaktivität dreier Metathesekatalysatoren auf Rutheniumbasis anhand diverser RCM-Reaktionen.



Schema 13. Bildung der Metathesekatalysatoren **61** und **63**

Ein weiteres interessantes System stellt der von Werner et al. beschriebene kationische Rutheniumalkylidinkomplex **65** dar (Schema 14).^[57] Diese recht labile Substanz wird durch Protonierung der Hydridovinyldenverbindung **64** mit HBF_4 erhalten und katalysiert die ROMP von Cycloocten etwa 20-mal schneller als der als Standard dienende Grubbs-Carbenkomplex **2a** (man beachte, dass die Protonierung von **64** mit HCl anstelle von HBF_4 zum Carben **2c** führt). Obwohl elektronenarme Alkene im Allgemeinen schlechte Substrate

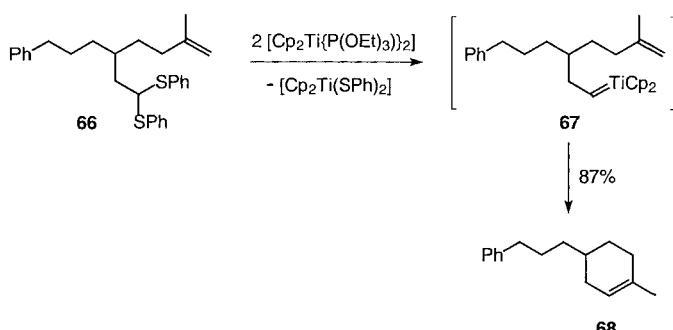


Schema 14. Für die Synthese von **65** ist die Wahl der Protonenquelle wichtig.

für Metathesekatalysatoren auf Rutheniumbasis bilden (Ausnahmen siehe Abschnitt 3.2.2), erlaubt **65** effiziente ROM/CM-Reaktionen von Cyclopenten mit Methylacrylat unter Bildung acyclischer ungesättigter Ester.^[57]

3.3. Entwicklung neuer Metathesekatalysatoren auf Basis anderer Übergangsmetalle

Das Tebbe-Reagens **5** (Schema 2) bildet einen frühen Markstein, der die Beziehung zwischen Olefinmetathese und Carbonylolefinierung verdeutlicht.^[6c, 58] Diese Verbindung erlebt zurzeit eine Renaissance in der präparativen Chemie (ein Beispiel wird in Abschnitt 5.3 diskutiert). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Entwicklung einer zweiten Methode auf der Basis titanorganischer Reagenzien, bei der Metallcarben-Zwischenstufen aus Dithioacetalen und niedervalentem Titan [Ti] generiert werden; letzteres erzeugt man *in situ* aus $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$, $\text{P}(\text{OEt})_3$ und Mg (Schema 15).^[59] Zwar erfordert diese Methode (über)-stöchiometrische Mengen an [Ti], doch erweitert sie das Spektrum an Ausgangsmaterialien, die für Metathesereaktionen nutzbar sind.



Schema 15. Olefinmetathese mit einem Titanreagens.

4. Allgemeine präparative Fragestellungen

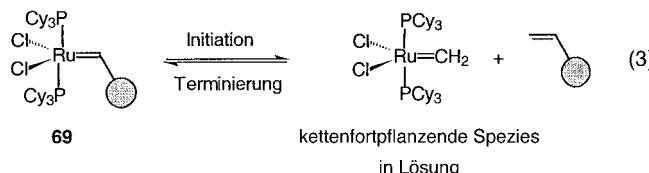
4.1. Reinigung der Reaktionsgemische

Durch übliche Aufarbeitung der Reaktionsgemische und Reinigung der Rohprodukte mittels Säulenchromatographie, Kristallisation, Destillation etc. erhält man in der Regel reine Produkte, die allerdings vom Katalysator stammende Metallrückstände enthalten können. Diese erweisen sich z.T. in Folgereaktionen als problematisch und können etwaige biologische Tests der Produkte stören. Daher wurde von Grubbs vor kurzem eine verbesserte Aufarbeitungsmethode vorgestellt, die sich auch auf Reaktionen in größerem Maßstab anwenden lässt.^[60] Sie besteht im Wesentlichen in der Zugabe eines Überschusses von Tris(hydroxymethyl)phosphoran zum rohen Reaktionsgemisch. Die sich bildenden Rutheniumkomplexe lassen sich anschließend auf Grund des polaren Charakters dieses Liganden durch wässrige Aufarbeitung extraktiv entfernen oder auf Kieselgel abscheiden und danach abfiltrieren. Diese einfache Methode erlaubt es, die Rutheniumrückstände in den Produkten um den Faktor 10–100 zu senken.^[60]

4.2. Wiedergewinnung und Immobilisierung des Katalysators

Verschiedene Versuche zur Immobilisierung von Grubbs-Katalysatoren auf festen Trägern wurden unternommen, um die Aufarbeitung der Reaktionsgemische zu erleichtern und das Profil der Reaktion für technische Anwendungen zu verbessern. Eine Möglichkeit besteht in der Verwendung eines partiell vernetzten, PCy_2 -Gruppen tragenden Polystyrolharzes. Wird eine Lösung von **2a** mit einem solchen Polymer versetzt, kommt es zur Trägerung des Komplexes durch Ligandaustausch.^[61] Das so beladene Harz ist jedoch um etwa zwei Größenordnungen weniger aktiv als **2a** in Lösung, und auch das „Ausbluten“ der aktiven Spezies ließ sich nicht vollständig unterdrücken.

Barrett et al. verfolgen ein alternatives Konzept, wobei die Carbeneinheit anstelle der Phosphanliganden als Ankergruppe dient [Gl. (3)].^[62] Im ersten Durchlauf des katalytischen Prozesses wird die Carbengruppe des immobilisierten Präkatalysators **69** abgespalten. Dadurch wird das aktive Templat



vom polymeren Träger befreit, das nun als homogener Katalysator fungiert. Sobald jedoch das Substrat in Lösung verbraucht ist, wird die aktive Rutheniumspezies von den Styrolgruppen am Harz wieder eingefangen. Die Autoren sprechen von einem „Bumerang-Katalysator“, was dieses Verhalten anschaulich beschreibt.^[62] Da sich jedoch der

unimolekulare Zerfall des aktiven Methylenkomplexes **2** ($\text{R} = \text{H}$) in Lösung nicht verhindern lässt, büßt das Polymer schon nach wenigen Einsätzen seine katalytische Wirksamkeit weitgehend ein. Es ist jedoch offensichtlich, dass sich dieses kreative Design bei Ersatz des Grubbs-„Standardkatalysators“ durch stabilere Rutheniumkomplexe (z.B. solche mit NHC-Liganden) erheblich verbessern lassen sollte.

4.3. Ungewöhnliche Reaktionsmedien: Metathese in überkritischem CO_2

Eine weitere Möglichkeit zur raschen Trennung von Produkt und Katalysator ergibt sich bei Verwendung von überkritischem Kohlendioxid (scCO_2) als Reaktionsmedium. So wohl der Molybdänalkylenkomplex **1a** als auch die Rutheniumcarbenkomplexe **2** erwiesen sich in diesem umweltfreundlichen Medium als aktiv in RCM-, ADMET- und ROMP-Reaktionen.^[63] Interessanterweise hängt der Verlauf der Reaktion stark von der Dichte des scCO_2 ab: Während das Dien **70** bei Dichten von $\rho \geq 0.65 \text{ g cm}^{-3}$ selektiv zu dem nach Moschus riechenden Lacton **71** cyclisiert, findet unterhalb dieses Grenzwertes bevorzugt ADMET des Substrats zum entsprechenden ungesättigten Polyester statt [Gl. (4)] und

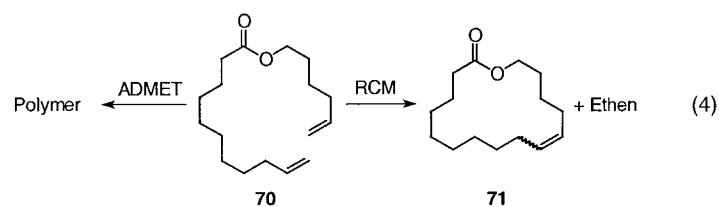


Abbildung 1]. Bemerkenswert ist ferner, dass das gebildete Produkt **71** auf Grund der extraktiven Eigenschaften von scCO_2 beim Entspannen des Autoklaven abgetrennt wird und

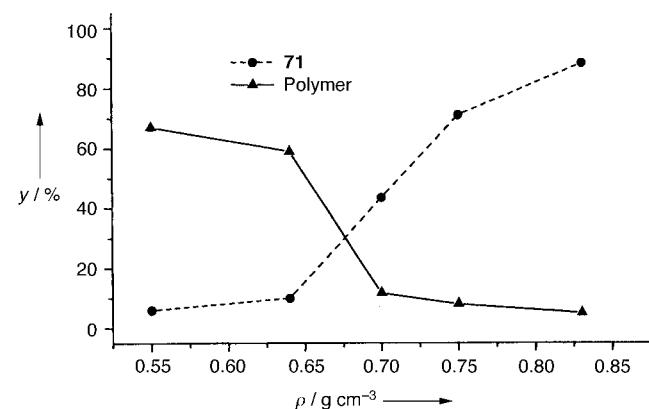


Abbildung 1. Einfluss der Dichte (ρ) von scCO_2 auf den Verlauf der in Gleichung (4) gezeigten Reaktion.

sich in einer Kühlfaile auffangen lässt. Die im Reaktor verbleibenden Metallrückstände sind weiterhin katalytisch aktiv und können erneut eingesetzt werden.^[63] Diese einfache Trennung von Katalysator und Produkt sollte das industrielle Anwendungsprofil der Metathese verbessern und diese Um-

setzung auch für Anwendungen im Feinchemikalienbereich attraktiv machen.

Zuletzt sei erwähnt, das scCO_2 auch als „Schutzmedium“ für manche funktionelle Gruppen dient.^[63] So können darin etwa freie Amine wegen der reversiblen Bildung der entsprechenden Carbaminsäuren direkt umgesetzt werden, während sie in konventionellen Lösungsmitteln zunächst geschützt werden müssen, da sie sonst zur Desaktivierung der verwendeten Rutheniumkatalysatoren führen.

4.4. Paralleles Screening von Metathesekatalysatoren

Die enorm zunehmende Bedeutung der kombinatorischen Chemie in den Life Sciences mag bei vielen Versuchen Pate gestanden haben, diese Technik auch für die Katalyseforschung zu nutzen. Die bislang publizierten erfolgreichen Beispiele belegen die zentrale Rolle, die dabei der Analytik zukommt, da ein rasches und paralleles Screening potentieller Katalysatoren gewährleistet werden muss. Angesichts der großen Zahl von metatheseaktiven Komplexen, die in den letzten Jahren beschrieben wurden, und der Erwartung, dass viele weitere ihrer Entdeckung harren, werden Methoden zur parallelen und halbquantitativen Bewertung solcher Verbindungen wünschenswert.

Wie eine jüngst erschienene Studie zeigen konnte, stellt die Präzisions-IR-Thermographie in diesem Zusammenhang ein probates Mittel dar.^[64] Katalytische Aktivität wird in diesem Assay durch Wärmeaufnahme aus dem Reaktionsmedium registriert und durch das Auftreten von „cold spots“ im Thermogramm wahrgenommen. Dabei spielt wahrscheinlich die Verdampfungswärme des bei produktiver RCM gebildeten gasförmigen Nebenprodukts Ethen (oder anderer flüchtiger Alkene) eine wichtige Rolle, zumal RCM-Prozesse selbst nur geringfügig endotherm oder sogar thermoneutral sind. Kontrollexperimente sowie Vergleiche mit präparativen Daten haben eindeutig belegt, dass diese Methode einen raschen, bequemen und verlässlichen Weg bietet, um 1) die relative Geschwindigkeit abzuschätzen, mit der verschiedene Präkatalysatoren RCM-Reaktionen initiieren, und 2) die Reaktivität verschiedener Substrate gegenüber einem gegebenen Katalysator zu bestimmen. Abbildung 2 zeigt als typisches Beispiel die zeitaufgelöste Wiedergabe der von vier verschiedenen Rutheniumkomplexen katalysierten RCM von 1,7-Octadien.^[64]

4.5. Metathese an festen Trägern und Anwendungen in der kombinatorischen Chemie

Im Verlauf des letzten Jahrzehnts haben Synthesen mitträgerbundenen Substraten stark an Bedeutung gewonnen,

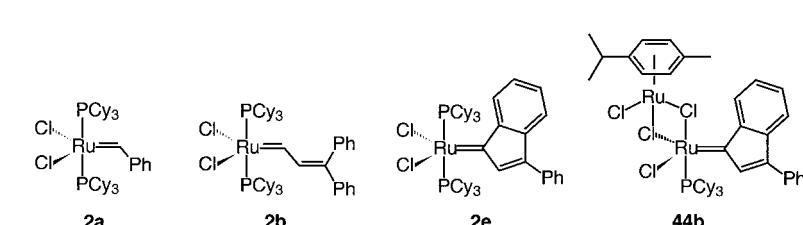
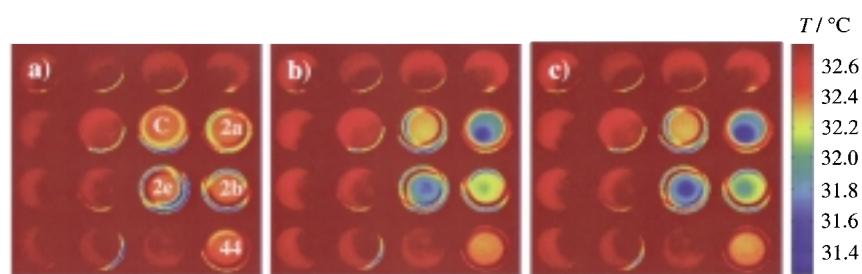
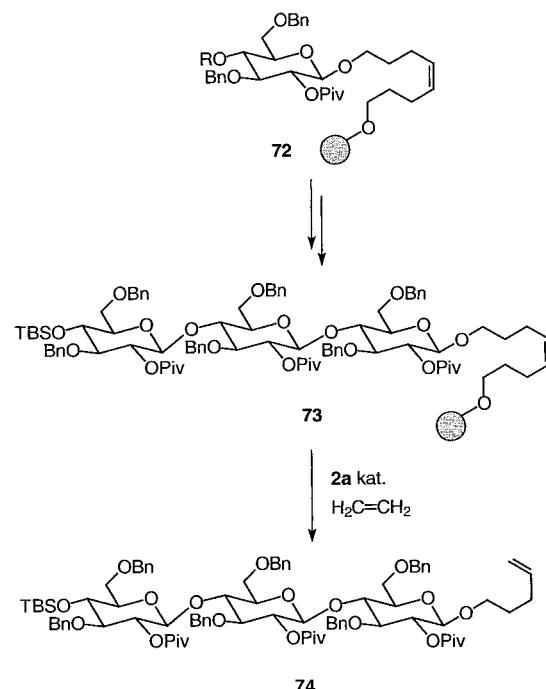


Abbildung 2. Paralleles Screening von vier Rutheniumkatalysatoren mit der zeitaufgelösten IR-Thermographie als Detektionsmethode.^[64] Als Testreaktion dient die Cyclisierung von 1,7-Octadien zu Cyclohexen. Mit „C“ ist ein Kontrollexperiment gekennzeichnet, bei dem der Katalysator **2a** zu Octan statt zu Octadien gegeben wird. a) Vor Zugabe der Katalysatoren; b) nach 1 min Reaktionszeit; c) nach 2 min Reaktionszeit.

nicht zuletzt auf Grund eines enormen Interesses der pharmazeutischen Chemie. Die Metathese wurde in diesem Zusammenhang wegen der Robustheit und Toleranz der verfügbaren Katalysatoren rasch als nützliches Hilfsmittel erkannt.

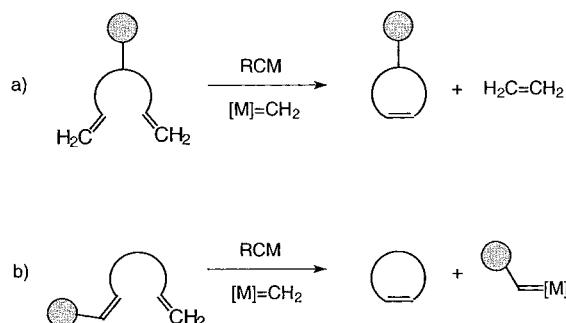
Die konzeptionell einfachste Anwendung in der Festphasensynthese nutzt Alkengruppen als kovalente Linker. Ein illustratives Beispiel ist die Herstellung eines Oligosaccharids, wobei der erste Zuckerbaustein über eine Doppelbindung an den Träger fixiert wird (Schema 16).^[65] Nach Durchführung



Schema 16. Alkengruppen als kovalente Linker in der Festphasensynthese von Oligosacchariden.

der gewünschten Glycosylierungsreaktionen wird das Produkt durch Kreuzmetathese mit Ethen vom Harz abgespalten.

Metathese lässt sich jedoch auch zur Derivatisierung immobilisierter Substrate heranziehen.^[66] Dabei können zunächstträgerfixierte Alkene (Diene, Enine etc.) Metathesereaktionen unterworfen und die dabei gebildeten Produkte anschließend durch Standardoperationen vom Harz abgespalten werden (Schema 17 a). Alternativ lassen sich Meta-



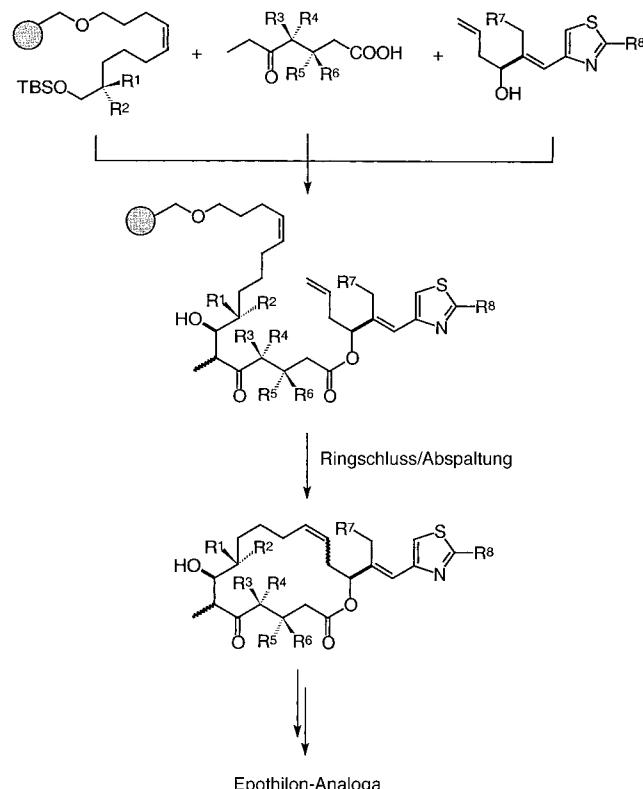
Schema 17. Anwendungen der RCM aufträgergebundene Substrate:
a) Das Produkt wird nach der Metathesereaktion vom Harz abgespalten.
b) Durch die Metathesereaktion wird gleichzeitig das Produkt freigesetzt.

thesen jedoch auch so gestalten, dass sich das Produkt im Verlauf seiner Bildung selbst vom Polymer abspaltet (Schema 17b). Diese Methode hat den Vorteil, dass nur der gewünschte Ring frei wird, während unerwünschte Nebenprodukte am Träger verbleiben. Man beachte jedoch, dass im Verlauf einer solchen „Cyclisierungs-Abspaltungs-Strategie“ der Katalysator selbst immobilisiert wird. Daher sind entweder hohe Katalysatorbeladungen nötig, oder man versucht, durch ein als Hilfsstoff fungierendes terminales Alken das Carben über Kreuzmetathese wieder vom Träger abzuspalten und in die homogene Phase zurückzuführen.

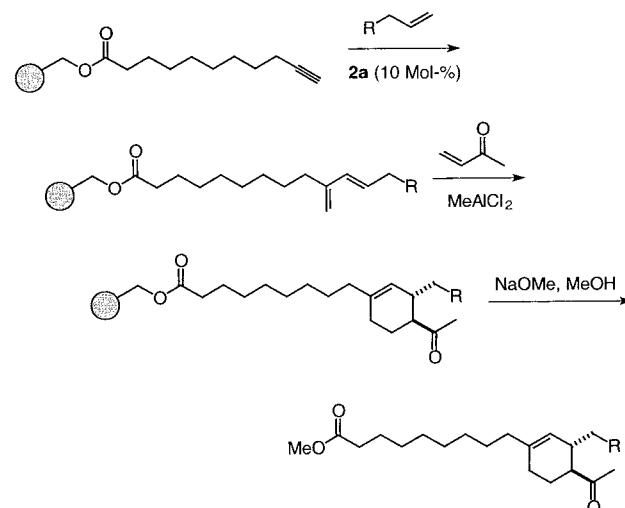
Die Synthese einer Bibliothek von Epothilon-Analoga stellt ein Paradebeispiel für diese Cyclisierungs-Abspaltungs-Technik dar. Damit gelang es, den Pharmakophor dieses viel versprechenden Antitumorwirkstoffs durch chemische Synthese im Detail zu charakterisieren (Schema 18).^[67] Eine Reihe weiterer Anwendungen verfolgt ähnliche Konzepte.^[68]

Festphasensynthesen sind auch bei Kreuzmetathesen von großem Vorteil. Auf Grund der räumlichen Trennung der Reaktionspartner ist es möglich, durch Verwendung eines großen Überschusses an gelöstem Substrat die Reaktion in die gewünschte Richtung zu treiben. Unter den verschiedenen erfolgreichen Anwendungen dieser Strategie sei besonders auf die Herstellung einer Bibliothek von Musconederivaten^[69] sowie auf elegante Anwendungen bei intermolekularen Kreuzmetathesen oder gekreuzten Enin-Metathesen hingewiesen.^[70, 71] Im letzten Fall lassen sich die erhaltenen 1,3-Diene nachträglich leicht modifizieren, z.B. durch gezielte Diels-Alder-Reaktionen (Schema 19).

Ergänzt werden diese Anwendungen der Metathese aufträgerfixierte Substrate durch einige Arbeiten zur kombinatorischen Chemie in Lösung. Diese spannen einen weiten Bogen und umfassen sowohl die Herstellung von „Alkenbibliotheken“ durch einfaches Scrambling eines Gemenges



Schema 18. Konzept für den Aufbau einer Bibliothek von Epothilon-Analoga durch Cyclisierung/Abspaltung.^[67]



Schema 19. Gekreuzte Enin-Metathesen und anschließende Funktionalisierung derträgerfixierten Produkte.^[70]

verschiedener Olefine^[72] als auch klug konzipierte Versuche zur Synthese von Makrocyclen unter Nutzung von Strukturlementen, die den an sich schwierigen Ringschluss begünstigen.^[73]

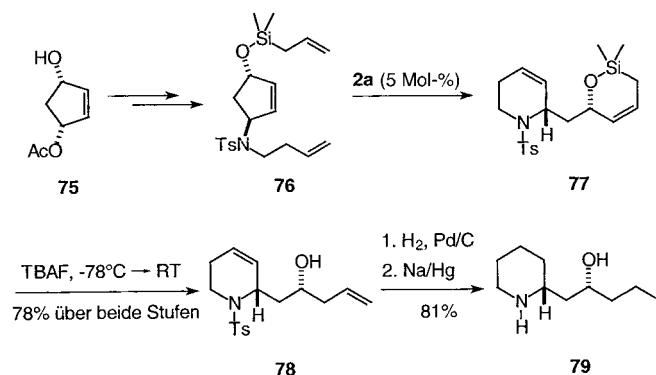
5. Ausgewählte Anwendungen auf die Synthese von Naturstoffen

Die Erkenntnis, dass die neuen Katalysatoren auf Grund ihrer bemerkenswerten Chemoselektivität eine Fülle polarer

funktioneller Gruppen tolerieren, hat aus der Metathese rasch ein wichtiges und ausgereiftes Hilfsmittel für die Synthese komplexer Zielstrukturen werden lassen. Dies wird durch eine explosionsartig wachsende Zahl von Anwendungen bestätigt und macht die folgende Diskussion notwendigerweise unvollständig. Bei der Auswahl der Beispiele wurde daher besonders darauf Wert gelegt, die „strategischen“ Vorteile dieser Umsetzung zu verdeutlichen, die sich an hohen Gesamtausbeuten, inhärenter Flexibilität und Praktikabilität, der „Atomökonomie“ der Sequenz sowie an einer „Ökonomie der Synthesestufen“ selbst bei komplexen Synthesemanövern ablesen lassen.

5.1. Reorganisation von Ringsystemen durch Metathesekaskaden: Synthese von (–)-Halosalin

Ringöffnungsmetathesereaktionen beziehen ihre Triebkraft im Allgemeinen aus der frei werdenden Ringspannung und wurden bislang meist zur Herstellung von Spezialpolymeren durch ROMP genutzt. Allerdings ist es möglich, die Polymerisation durch geschicktes Verknüpfen von ROM mit CM oder RCM zu Dominoprozessen zu unterbinden.^[74] Dadurch lässt sich auf elegante Weise z.B. die stereochemische Information von einem Ring zum nächsten verschieben, wie die in Schema 20 zusammengefasste Totalsynthese des Piperidin-Alkaloids (–)-Halosalin **79** unter Beweis stellt.^[75]



Schema 20. Eine ROM/RCM-Dominoreaktion wurde bei der Synthese von (–)-Halosalin **79** eingesetzt.

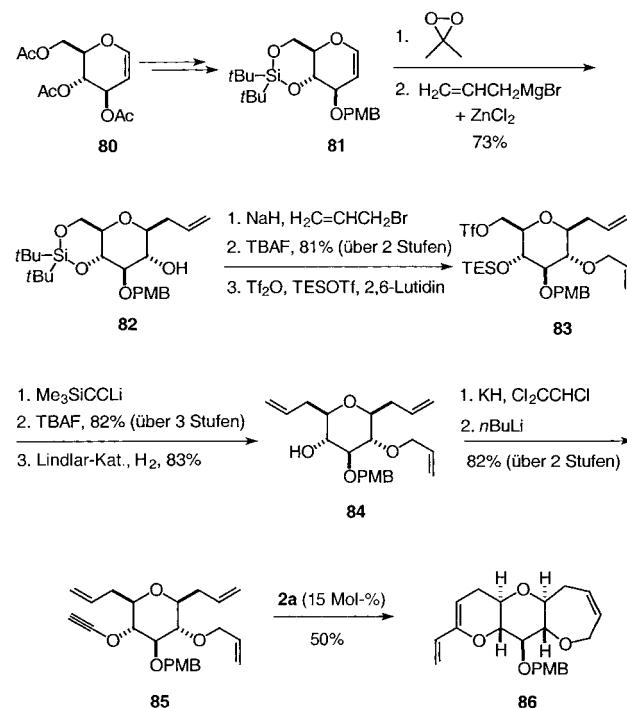
Das Acetat **75** ist durch eine enzymkatalysierte Desymmetrisierung der entsprechenden *meso*-Diacetatvorstufe in sehr guten optischen Ausbeuten verfügbar (*ee* > 99%). Durch Schutz der OH-Gruppe mit Allyldimethylchlorsilan, Spaltung des Acetylrestes und anschließende Einführung einer *N*-Butenyl-Seitenkette durch Mitsunobu-Reaktion lässt sich daraus das Trien **76** erhalten, das als Substrat für einen Dominoprozess dient. Wird **76** mit katalytischen Mengen des Rutheniumcarbenkomplexes **2a** zur Reaktion gebracht, so reorganisiert sich das Ringsystem unter Bildung des Sechsringes **78**, der nach Desilylierung des als Rohprodukt anfallenden Silylethers **77** in guter Ausbeute isoliert wird. Beachtenswert ist dabei, dass das Ergebnis dieser metathetischen Skelettumwandlung unabhängig davon ist, an welcher Stelle des Substrats die Reaktion initiiert wird. Man kann sich

das Ergebnis veranschaulichen, indem man zunächst die Bildung eines Rutheniumcarbenkomplexes an einer der ungesättigten Seitenketten postuliert; darauf folgt die Ringöffnung des Cyclopentens unter Bildung einer neuen Carbeneinheit, die ihrerseits eine RCM mit der verbliebenen Seitenkette eingeht. Hydrierung des Diens **78** unter Standardbedingungen und abschließende Abspaltung der Tosylgruppe mit Na/Hg in Phosphat-gepufferter Methanolösung liefern enantiomerenreines (–)-Halosalin **79** in sehr guter Gesamtausbeute.^[75] Zwar muss das große Potential solcher atomökonomischer Skelettumwandlungen erst im Detail erforscht werden, doch sind zweifellos weitere elegante Anwendungen dieses Prinzips zu erwarten.

5.2. Bidirektionale Metathesen: Synthese von Polyethern

Die äußerst komplexen Strukturen von Brevetoxin, Ciguatoxin und verwandter Polyether bieten ein ideales Forum, um das präparative Potential der Ringschlussmetathese unter Beweis zu stellen. Unter den vielen Studien, die sich mit diesen Zielverbindungen beschäftigen,^[76] sind zwei unabhängige Arbeiten zum Aufbau des ABC-Gerüsts von Ciguatoxin durch bidirektionale Metathese von besonderem strategischem Interesse.^[77, 78]

Beide verwenden gut verfügbares Tri-*O*-acetyl-*D*-glucal **80** als Edukt und schlagen insgesamt recht ähnliche Wege ein. Eine der beiden Synthesen ist in Schema 21 zusammengefasst.^[77] Sie beginnt mit der Epoxidierung der elektronenreichen Doppelbindung von **81** mit Dimethyldioxiran, woran sich die Öffnung des gebildeten Epoxidrings durch Allylmagnesiumbromid in Gegenwart von ZnCl₂ anschließt. Der so mit guter Diastereoselektivität gebildete Alkohol **82** wird

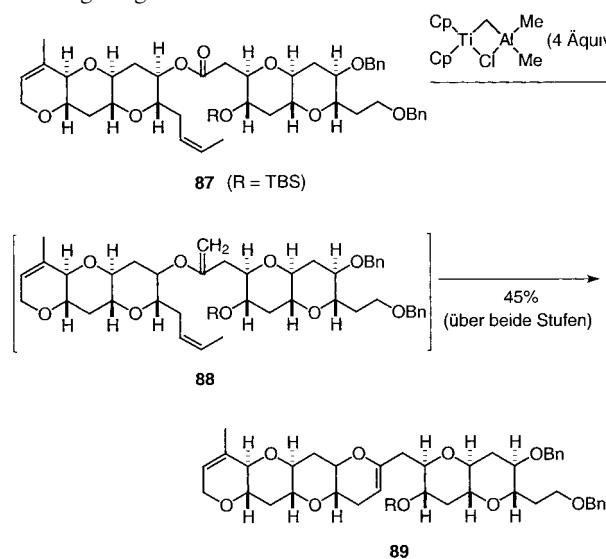


Schema 21. Durch RCM und Eninmetathese in einem Schritt wird **85** in **86** überführt.

allyliert und das erhaltene Produkt durch konventionelle Schutzgruppenumwandlungen in das primäre Triflat **83** überführt, das einer C-Verlängerung durch Umsetzung mit Lithiumtrimethylsilylacetylid zugänglich ist. Desilylierung und Lindlar-Hydrierung führen zum Alkohol **84**, der einer Literaturvorschrift folgend zum Alkinylether **85** umgesetzt wird. Damit ist die Voraussetzung für einen bidirektionalen Ringschluss gegeben: Wird dieses Substrat mit katalytischen Mengen an **2a** umgesetzt, so erhält man in bemerkenswerter Ausbeute (50%) den Tricyclus **86**, der dem ABC-Ringgerüst von Ciguatoxin-3C entspricht. An dieser Reaktion ist besonders interessant, dass sie nicht nur einen regulären RCM-Schritt umfasst, sondern gleichzeitig eine davon unabhängige Eninmetathese am anderen Ende des Moleküls stattfindet, ohne dass diese beiden Prozesse einander stören. Ferner ist dies eine der wenigen rutheniumkatalysierten Enin-Metathesen elektronenreicher Alkine.^[77]

5.3. Carbonylolefinierungs/RCM-Kaskaden: Synthese von Polyethern

Ein komplementärer Ansatz zur Bildung cyclischer Ether nutzt die duale Eigenschaft des Tebbe-Reagens (oder seines leichter handhabbaren Syntheseäquivalents $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$), sowohl Estercarbonylgruppen in einer Wittig-analogen Umsetzung olefinieren zu können als auch Olefinmetathesen zu katalysieren.^[6c, 58] Dies erlaubt die Durchführung eines Domänenprozesses, der acyclische, ungesättigte Ester in cyclische Enolether überführt. Die Effizienz dieser Methode wird an der Herstellung verschiedener Polyethersegmente von Mai-totoxin deutlich.^[79] Ein repräsentatives Beispiel ist in Schema 22 gezeigt.



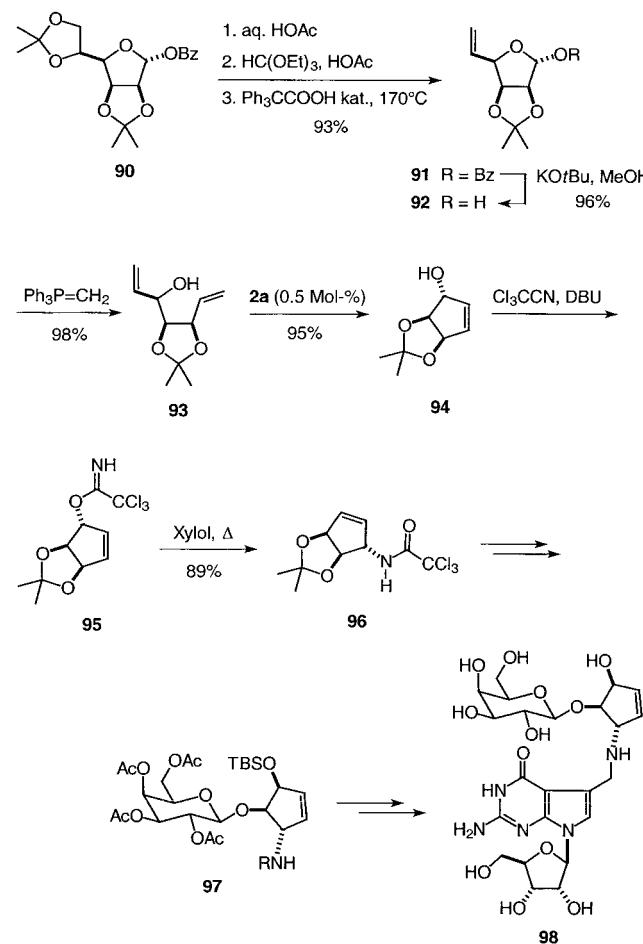
Schema 22. Methylenierung und anschließende RCM mit dem Tebbe-Reagens.

5.4. Carbocyclen aus Kohlenhydraten

Die große Zahl und die biologische Bedeutung polyoxygenerierter Carbocyclen bieten einen steten Ansporn zur

Entwicklung verbesserter Syntheserouten zu dieser Substanzklasse. RCM stellt eine wertvolle Methode dar, die das schon existierende Arsenal ergänzt. Folglich wurden zahlreiche Umsetzungen von aus Kohlenhydraten erhaltenen Dienen zu enantiomerenreinen Carbocyclen durch RCM beschrieben. So sei auf die Bildung von Conduritolderivaten verwiesen (siehe auch Abschnitt 3.2.2),^[48, 49] von (+)-Valienamin,^[80] aber auch von verschiedenen Azazuckern,^[81] Carba-zuckern und Zuckermimetika.^[82, 83]

Ein gutes Beispiel ist die in Schema 23 gezeigte Synthese des ungewöhnlichen Cyclopententeils von Nucleosid Q **98**.^[84] Die in großen Mengen aus Mannose zugängliche geschützte Furanose **90** dient dabei als Edukt. Regioselektive Spaltung



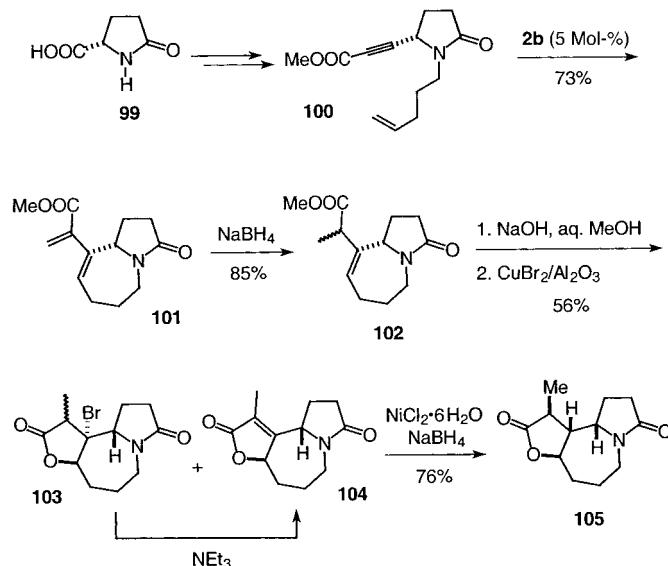
Schema 23. RCM als Schlüsselreaktion bei der Synthese der Cyclopenteneinheit von Nucleosid Q **98**.

des 5,6-*O*-Isopropylidenacetals, Umsetzung des so erhaltenen Diols mit HC(OEt)_3 und säurekatalysierte thermische Fragmentierung des gebildeten Orthoesters führen in hervorragenden Ausbeuten zum Alken **91**. Dieses lässt sich durch Spaltung der anomeren Benzoylgruppe und Wittig-Olefinierung des gebildeten Halbacetals **92** in das Dien **93** überführen. Anschließende RCM, katalysiert durch **2a**, liefert das gewünschte Cyclopentenderivat **94** in 95 % Ausbeute. Die Einführung der noch fehlenden Aminogruppe wird auf elegante Weise durch eine [3,3]-sigmatrope Overman-Umlagerung des Trichloracetimidats **95** erreicht. Konventionelle

Schutzgruppenumwandlungen der so gebildeten Verbindung **96** und Anbringen des β -Galactosidrestes liefern **97**, das sich zur Einführung in Nucleosid Q eignet.^[84]

5.5. Enin-Metathesen: Synthese von (–)-Stemoamid

Obwohl viele Studien das große Potential inter- sowie intramolekularer Enin-Metathesen klar belegen,^[85, 86] sind bisher nur wenige Anwendungen dieser Reaktion bei Naturstoffsynthesen bekannt. Eines der wenigen Beispiele ist die Synthese von (–)-Stemoamid **105** von Mori et al. (Schema 24).^[87]

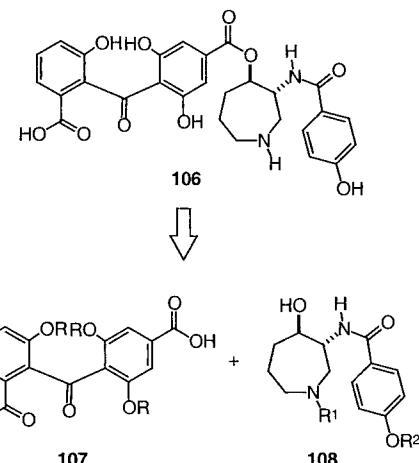


Schema 24. Eine Enin-Metathese in einem frühen Stadium einer Naturstoffsynthese.

Dabei wird zunächst Pyroglutaminsäure **99** in das Enin **100** überführt, das in Gegenwart katalytischer Mengen des Rutheniumcarbenkomplexes **2b** eine effiziente Cyclisierung zum entsprechenden Dien **101** eingeht. Regioselektive Reduktion der exocyclischen Doppelbindung und anschließende Bromlactonisierung des so erhaltenen Produkts **102** liefern ein Gemisch aus dem Bromid **103** und dessen Eliminierungsprodukt. Durch Behandlung mit Base lässt sich die Eliminierung zum Lacton **104** vervollständigen. Dieses wird abschließend mit NaBH_4 in Gegenwart von $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in guter Ausbeute zum gewünschten Naturstoff reduziert.^[87]

5.6. (–)-Balanol

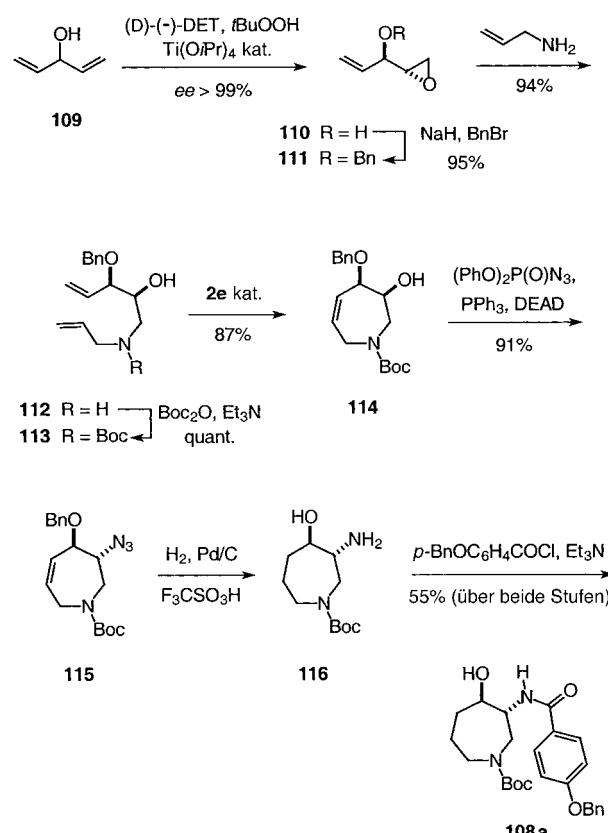
Das strukturell ungewöhnliche Alkaloid Balanol **106** ist eine wichtige Leitstruktur bei der Suche nach selektiven Inhibitoren der Proteinkinase C. Bei allen bisherigen Synthesen von **106** wurde die Zielverbindung durch Veresterung der Benzophenoncarbonsäure **107** mit dem Hexahydroazepin-Fragment **108** aufgebaut (Schema 25). Obwohl letzteres eine vergleichsweise simple Struktur aufweist, benötigen bis auf eine Ausnahme alle früheren Synthesen von enantiome-



Schema 25. Retrosynthese von Balanol **106**.

renreinem **108** mindestens zwölf Stufen, unabhängig davon, ob 1) der chirale Pool der Natur, 2) ligandenkontrollierte enantioselektive Umsetzungen oder 3) Racematspaltungen zum Einsatz kommen. Erst jüngst wurde eine wesentlich kürzere Route zu **106** beschrieben, die auf einer Ringschlussmetathese als zentralem Schritt aufbaut.^[88]

Dabei wird zunächst Divinylmethanol **109** durch Sharpless-Epoxidierung in guter chemischer und ausgezeichneter optischer Ausbeute zum Oxiran **110** umgesetzt (Schema 26). O-Benzylierung und anschließende regioselektive Öffnung des Epoxidrings von **111** mit Allylamin liefern das Dien **112**, das vor dem Ringschluss mit einer *N*-Boc-Gruppe geschützt



Schema 26. Synthese der Balanolvorstufe **108a**.

wird. Im RCM-Schritt erwies sich der Rutheniumindenylidenkomplex **2e** als beste Wahl, doch auch der Grubbs-„Standardkatalysator“ **2a** ergibt respektable Ausbeuten des gewünschten Siebenrings **114**. Durch eine Mitsunobu-Reaktion wird die freie OH-Gruppe gegen eine Azidgruppe ausgetauscht (→**115**); Hydrierung und anschließende N-Acylierung des dabei gebildeten Amins **116** liefern die zur Synthese von (–)-Balanol benötigte Verbindung **108a**.^[88]

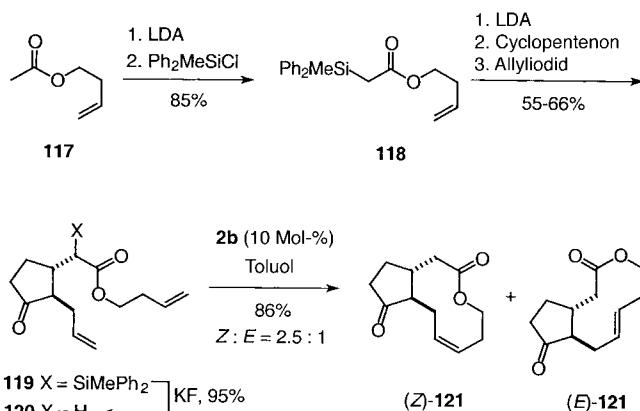
Die Reihenfolge von Azidbildung und RCM lässt sich übrigens auch umkehren, allerdings ist der Ringschluss dann nur mit dem Schrock-Molybdänalkylen **1a** möglich,^[88] während alle Rutheniumkatalysatoren auf Grund der nötigen höheren Reaktionstemperaturen zur Zersetzung des Azids führten.

Diese Synthese der enantiomerenreinen Hexahydroazepineinheit von (–)-**106** ist kürzer als alle bislang bekannten Alternativen. Die wesentlichen Schritte der Sequenz sind katalytisch (Epoxidierung, RCM, Hydrierung, Hydrogenolyse) und können auch in größerem Maßstab durchgeführt werden. Natürlich lässt sich diese Route durch Verwendung von (L)-(+)-DET anstelle von (D)-(–)-DET auch zur Gewinnung des Antipoden von Balanol heranziehen und bietet darüber hinaus zahlreiche Möglichkeiten zur Herstellung von Analoga dieses Naturstoffs, indem man den beschriebenen Weg an geeigneten Stellen entsprechend modifiziert.

5.7. Dreikomponentenkupplung/RCM: Synthese von Jasminketolacton

Auf Grund der in mittleren Ringen auftretenden inhärenten Spannung sind acht- bis elfgliedrige Cycloalkene exzellente Ausgangsverbindungen für die Ringöffnungspolymerisation (ROMP), jedoch besonders schwierige Zielverbindungen für die Ringschlussmetathese (RCM). Sofern man aber erreicht, dass das Substrat durch Wahl geeigneter Strukturelemente eine für den Ringschluss günstige Konformation einnimmt, lassen sich auch solche Produkte durch Metathese herstellen, wie die rasch wachsende Zahl von Erfolgsbeispielen belegt.^[89] Dabei ist besonders auf eine kürzlich erschienene Arbeit von Prunet et al. zu verweisen, in der sogar die Bildung eines Achtrings mit (E)-konfigurierter Doppelbindung durch RCM beschrieben wird.^[89b]

Ein Beispiel, das sowohl die Effizienz als auch die bisherigen Grenzen der RCM in diesem Gebiet verdeutlicht, ist die Synthese von Jasminketolacton (*Z*)-**121** (Schema 27).^[90, 91] Dabei wird durch 1,4-Addition des Lithium-enolats von Butenyl(methyldiphenylsilyl)acetat **118** an Cyclopentenon eine Dreikomponentenkupplung ausgelöst, der sich die Alkylierung des intermediär entstehenden Ketonenolats mit Allyliodid unter Bildung von **119** anschließt. Nachfolgende Protodesilylierung und RCM des dabei erhaltenen Diens **120** unter hoher Verdünnung liefern das gewünschte zehngliedrige Lacton **121** in bemerkenswert guter Ausbeute von 86 %. Allerdings wird die Effizienz dieser aus lediglich fünf Stufen bestehenden Route dadurch geschränkt, dass beide Doppelbindungsisomere des Produkts an-



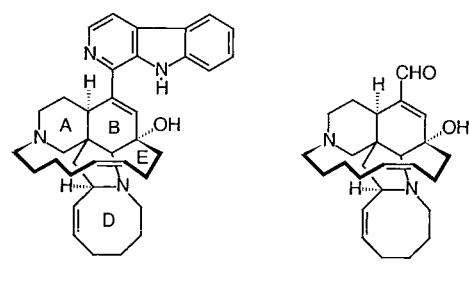
Schema 27. Synthese von (*Z*)-**121** und (*E*)-**121** durch eine Dreikomponentenkupplung mit anschließender RCM.

fallen, wenn auch das gewünschte (*Z*)-Alken bevorzugt gebildet wird (*Z*:*E* = 2.5:1).

Leider ist es bis heute kaum möglich, die Konfiguration eines durch RCM gebildeten Cycloalkens mit mehr als zehn Ringgliedern korrekt vorherzusagen, geschweige denn zu kontrollieren. Diese wichtige Einschränkung zeigt sich auch an vielen anderen Beispielen aus der Literatur, von denen der Fall des Epothilons wahrscheinlich der bekannteste ist. Die auf RCM beruhenden Zugänge zu diesem Antitumorwirkstoff werden hier nicht im Detail diskutiert, da bereits mehrere umfassende Übersichten verfügbar sind.^[92, 93] Allerdings machen diese und andere Beispiele deutlich, dass in der *E/Z*-Konfigurationskontrolle ein Hauptanliegen für zukünftige Untersuchungen über Metathesereaktionen gesehen werden muss. Wie in Abschnitt 7 dargelegt, ist eine Kombination aus Alkinmetathese und anschließender partieller Hydrierung der so gebildeten Cycloalkine zurzeit der einzige gangbare Weg zur Lösung dieses stereochemischen Problems.

5.8. Ircinal A und verwandte Manzamin-Alkaloide

Die komplexe polycyclische Struktur des Antitumorwirkstoffs Manzamin A **122** bietet ein reiches Betätigungsfeld zur Erprobung der Ringschlussmetathese. So konnte zunächst anhand mehrerer Modellstudien nachgewiesen werden, dass sowohl der makrocyclische E-Ring als auch der achtgliedrige D-Ring auf diesem Weg zugänglich sind.^[94] Allerdings gelang erst kürzlich eine schlüssige Totalsynthese von enantiomeren-



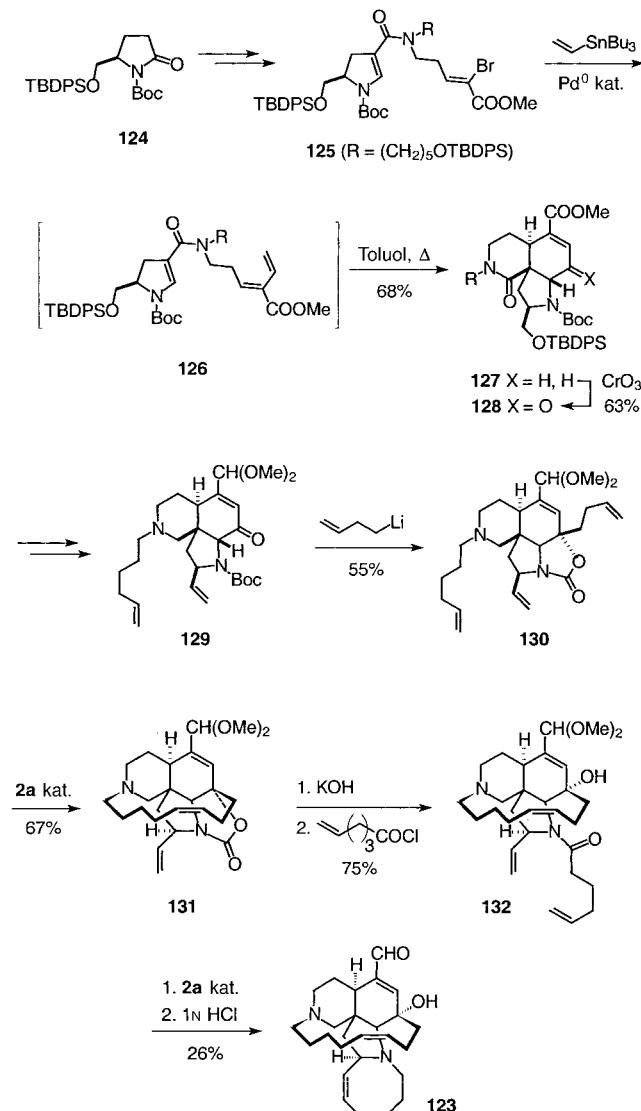
122

123

reinem Ircinal A **123**, einer biosynthetischen Vorstufe von Manzamin A, unter strategischer Nutzung dieser Reaktion.^[95]

Ausgehend vom gut verfügbaren Imid **124** führt ein raffinierter Dominoprozess aus Stille-Kupplung und Diels-Alder-Reaktion über **125** und **126** zum Tricyclus **127**, der durch gängige Funktionalisierungen am Kohlenstoffrückgrat in **130** überführt werden kann (Schema 28). Wird dieses Tetraen mit

dung des achtgliedrigen D-Rings (**132** → **123**) als enormer Nachteil, wie die Ausbeute von lediglich 26% erkennen lässt. Trotz dieses nachteiligen Ausgangs stellt die in Schema 28 zusammengefasste Synthese von Ircinal A ein ausgezeichnetes Beispiel für die kooperative Nutzung übergangsmetallkatalysierter Reaktionen im Kontext der modernen Naturstoffsynthese dar.^[95]

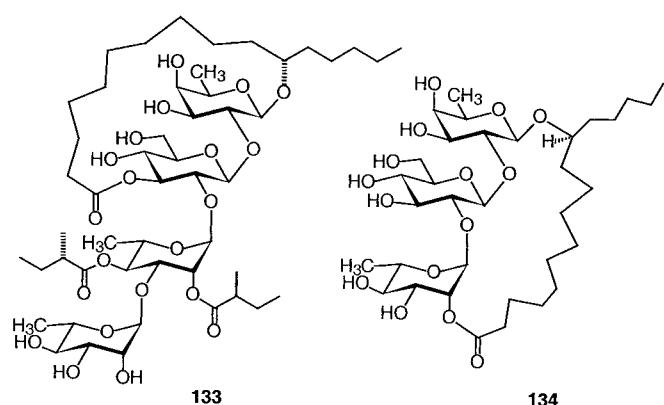


Schema 28. Synthese von Ircinal A **123** mit zwei RCM-Schritten.

katalytischen Mengen des Grubbs-Carbens **2a** bei hoher Verdünnung zur Reaktion gebracht, so findet eine glatte Makrocyclisierung unter Bildung von **131** statt (67%, *Z:E* = 8:1), ohne dass die tertiäre Aminogruppe geschützt werden müsste. Die Regioselektivität dieses RCM-Schrittes mag sich durch die erheblich unterschiedliche Umgebung der Alken-einheiten in **130** erklären. Während die beiden sterisch ungehinderten exocyclischen Olefinreste zur Bildung des 13-gliedrigen Ringes führen, ist der dritte zu stark abgeschirmt, um damit konkurrieren zu können. Allerdings erweist sich diese sterische Hinderung während der nachfolgenden Bil-

5.9. Inhärente Flexibilität: Totalsynthese von Tricolorin A und verwandter Glycolipide

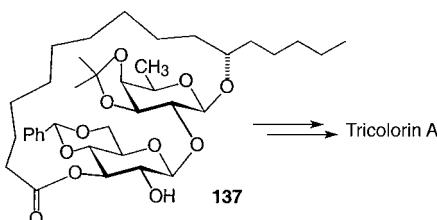
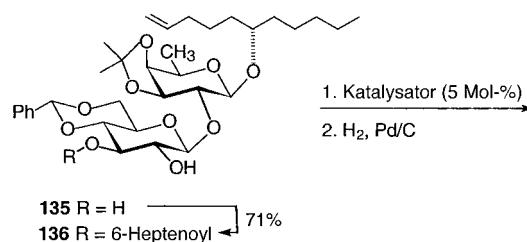
Wie Analysen der ungewöhnlichen Strukturen der Harzglycoside Tricolorin A **133**, Tricolorin G **134** und verwandter Verbindungen zeigen, enthalten alle Mitglieder dieser Naturstoffklasse (*S*)-11-Hydroxyhexadecansäure als Aglycon, das



zwei oder mehrere Zuckereinheiten des Oligosaccharidrückgrats überspannt und dabei Makrolidringe bildet. Zwar haben diese Glycolipide viel versprechende biologische Aktivitäten wie Cytotoxizität gegenüber menschlichen Krebszelllinien, doch sind systematische Struktur-Aktivitäts-Beziehungen schwer zu erstellen, solange jedes Analogon eine arbeitsaufwändige, weil unabhängige Synthese erfordert.

Der flexible Charakter der Metathese erlaubt es, dieses Problem zu umgehen.^[96] So führt die Veresterung der reaktiveren 3'-OH Gruppe des Disaccharids **135** mit 6-Heptensäure, anschließende RCM des dabei gebildeten Dien **136** und Hydrierung des erhaltenen *E/Z*-Gemisches zum Makrolid **137**. Dieses kann nach einer Literaturvorschrift in Tricolorin A **133** überführt werden (Schema 29). Beim Ringschluss sind der kationische Rutheniumallenylidenkomplex **61**^[56] sowie die photochemisch initiierte Methode unter Verwendung von $[(\eta^6\text{-Cumol})\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)]$ **60**^[55] als Katalysatorvorstufe ebenso erfolgreich wie der Grubbs-„Standardcarbenkomplex“ **2b**, der in dieser Arbeit als präparativer Bezugspunkt diente.

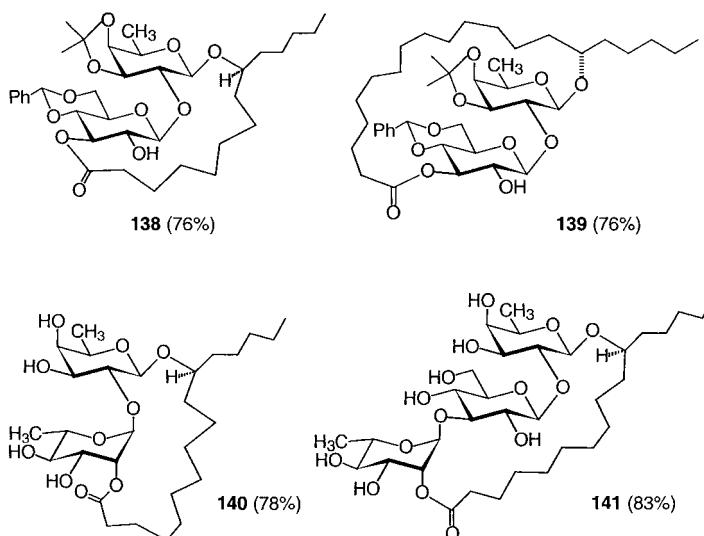
Wichtiger ist jedoch, dass das Diol **135** auch zur Herstellung vieler Analoga und Regioisomere von Tricolorin A dienen kann, indem man 1) die 6-Heptensäure durch andere ungesättigte Säuren ersetzt, 2) anstelle der 3'-OH Gruppe die 2'-OH Gruppe verestert, 3) die Estergruppierung durch Ether-, Carbonat- oder Carbamateinheiten ersetzt oder 4) vor dem



Katalysator	Ausbeute
2b	77%
60/hv	70%
61	85%

Schema 29. Eine auf RCM beruhende Synthese der Tricolorin-A-Vorstufe 137.

Ringschluss das Rückgrat durch zusätzliche Zuckerreste verlängert. Tatsächlich ist es auf diesem Wege gelungen, eine Fülle von Derivaten, z. B. 138 – 141, mit sehr guten Ausbeuten

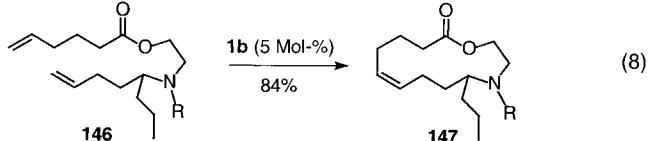
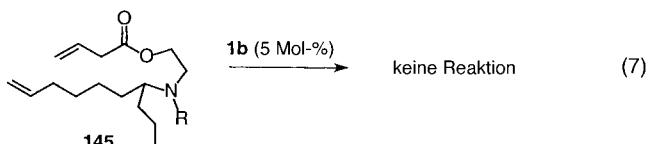
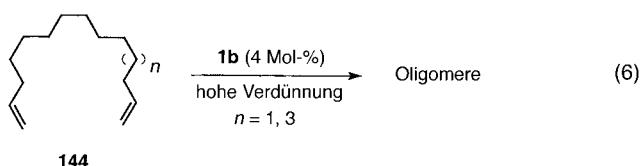
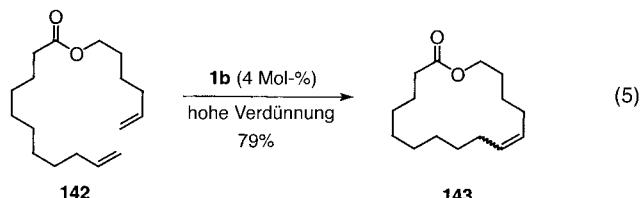


zu erhalten; auch der Naturstoff Tricolorin G 134, der zuvor nicht synthetisiert worden war, konnte in bemerkenswerten 93 % Ausbeute synthetisiert werden.^[96]

5.10. Inhärente Flexibilität: der Fall Roseophilin

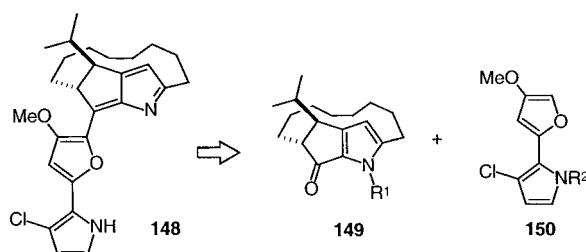
Aus den zahlreichen bekannten Makrocyclisierungen durch RCM konnten einige allgemeine Regeln abgeleitet werden, die es erlauben, jene Stelle in einem Zielmolekül zu identifizieren, an der die effiziente Bildung des großen Rings

zu erwarten ist.^[97] Hierzu ist es nicht erforderlich, dass das Substrat im Grundzustand eine für den Ringschluss günstige Konformation einnimmt, wie z. B. die erfolgreiche Bildung des 16-gliedrigen Rings 143 aus dem Dien 142 zeigt [Gl. (5)].^[98] Dagegen bedarf es aber zur produktiven Makrocyclisierung einer ausgewogenen Wechselwirkung zwischen der an einer der Alkeneinheiten des Substrats entstehenden Lewis-sauren Carbengruppierung und den Lewis-basischen Heteroatomen im Substrat [Gl. (5) – (8)].^[97, 98] Wird eine



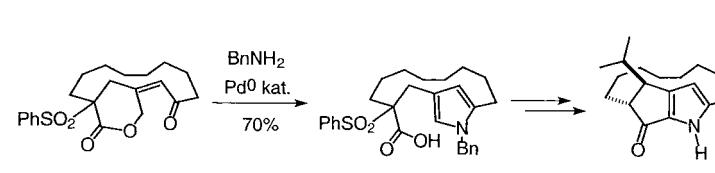
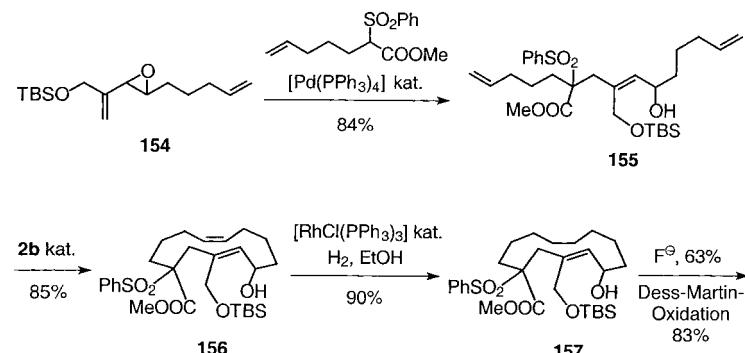
solche Chelatisierung jedoch zu stark, so beeinträchtigt dies die Reaktivität des Metallcarbenkomplexes und kann die Metathese zum Erliegen bringen. Dies könnte erklären, warum alle Versuche zur Cyclisierung des Diens 145 fehlgeschlagen.^[98b] Demnach ist es von größter Bedeutung, bei jeder retrosynthetischen Planung sowohl den Abstand als auch die Affinität der polaren Gruppen zu den katalytisch aktiven Metallzentren richtig zu bewerten. Überdies muss berücksichtigt werden, dass alle auf RCM basierenden Makrocyclisierungen im Wesentlichen entropisch getrieben werden und somit kaum in der Lage sind, große enthalpische Barrieren zu überwinden. Daher ist die Bildung gespannter Produkte problematisch, es sei denn, dass geeignete Strukturelemente den konformativen Freiraum der Substrate einschränken und somit den Ringschluss begünstigen.

Diese Überlegungen werden durch drei verschiedene Wege zu Roseophilin 148 verdeutlicht, einem strukturell anspruchsvollen, cytotoxischen Alkaloid marinens Ursprungs. Die einzige Totalsynthese dieses tief rot gefärbten Pigments baut den Azafulvenchromophor durch Reaktion der heteroaromatischen Seitenkette 150 mit dem gespannten makrotricyclischen Oxopyrrol 149 auf (Schema 30).^[99] Dieses ist ein hervorragendes Ziel für die Metathese und wurde bisher bereits auf

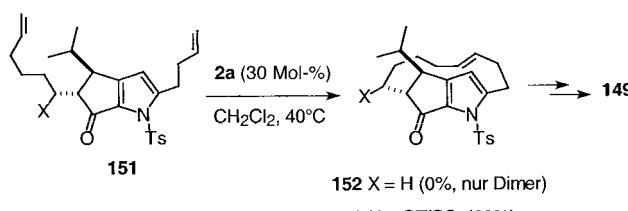
Schema 30. Retrosynthese von Roseophilin **148**.

drei verschiedenen Wegen durch RCM hergestellt. Ein Vergleich dieser Routen ist informativ.

So bauen Fuchs et al. die beiden Fünfringe des Produkts bereits vor der Cyclisierung der Ansakette auf (Schema 31).^[100] Allerdings schlugen alle Versuche zum Ringschluss von **151** ($X = H$) selbst unter Hochverdünnungsbedingungen fehl (0.0005 M), weil die gesamte Ringspannung erst während dieser Makrocycli-



Schema 32. Auf dem Weg zu Roseophilin: Vorteile bei RCM in einem frühen Stadium der Synthese.

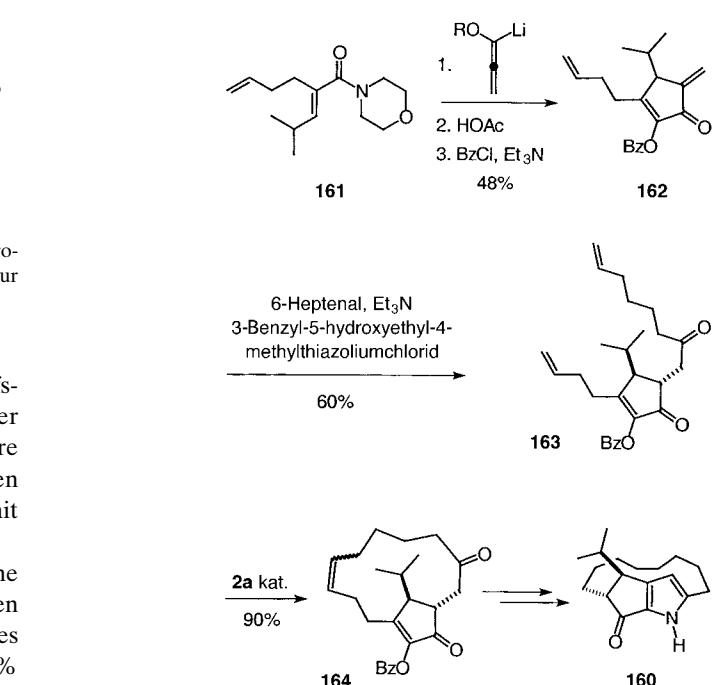
Schema 31. Auf dem Weg zu Roseophilin: Der Ringschluss zum Makrocyclus von **149** gelingt erst nach Einführung einer Hilfsgruppe zur Konformationseinschränkung.

sierung aufgebaut würde. Erst nach Anbringen einer Hilfsgruppe ($X = \text{Triisopropylsiloxy}$), die die Konformation der Vorstufe einschränkt und die beiden Seitenketten in größere räumliche Nähe bringt, war es möglich, den gewünschten Ringschluss bei Verwendung hoher Katalystorbeladungen mit 60% Ausbeute zu erzwingen.^[100]

Dagegen bildet sich der Makrocyclus von **149a** ohne Schwierigkeit, sofern man die Reihenfolge der Ringbildungen umkehrt.^[101] So liefert das Trien **155** in Gegenwart des Grubbs-Carbens **2b** den 13-gliedrigen Ring **156** in 85% Ausbeute, der anschließend zum gewünschten Oxopyrrol umgesetzt wird (Schema 32). Bei diesem Vorgehen entsteht die Ringspannung erst während der kinetisch begünstigten Bildung der Fünfringe in einem späten Stadium der Synthese.^[101] Überdies illustriert dieses Beispiel erneut die exzellente Chemoselективität des Rutheniumkomplexes **2b** gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen und zeigt, dass dieser Katalysator streng zwischen den terminalen und der trisubstituierten Olefineinheit in **155** unterscheidet.

Ebenso wie in diesem Beispiel erfolgt die Makrocyclisierung des monocyclischen Dien **163** ohne Probleme (Schema 33).^[102] Eine konventionelle Paal-Knorr-Pyrrolsynthese erlaubt danach die Umsetzung des dabei erhaltenen Bicyclus **164** zur gewünschten Zielverbindung.

Unabhängig von den jeweiligen Einzelheiten verdeutlichen diese präparativen Studien rund um Roseophilin die große Flexibilität und Freiheit bei der Syntheseplanung, die die

Schema 33. Auf dem Weg zu Roseophilin: Ein alternativer Zugang zu **160**.

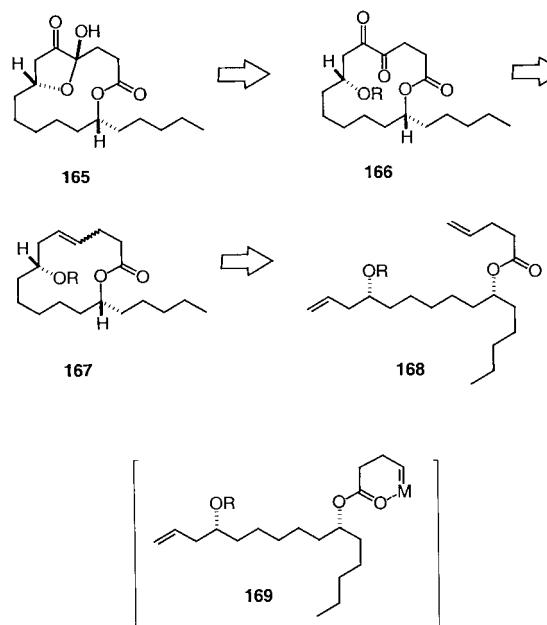
modernen Metathesekatalysatoren gewährleisten. Weitere Beispiele makrocyclischer Naturstoffe, die durch RCM hergestellt wurden, finden sich in Tabelle 4.^[92, 93, 103–112]

5.11. Ein binäres Katalysatorsystem bei der Synthese von (–)-Gloeosporon

Die in Schema 34 gezeigte Retrosynthese von (–)-Gloeosporon **165** legt nahe, dass durch RCM eine präzedenzlos kurze Route zu diesem Makrolidantibiotikum möglich sein sollte; diese Zielverbindung war zuvor nur über längere Lactonisierungsstrategien hergestellt worden. Berücksichtigt man aber, dass der Abstand und die Affinität der polaren

Tabelle 4. Durch RCM erhaltene makrocyclische Naturstoffe. Die Position des Ringschlusses ist mit gestrichelten Linien markiert.

Produkt	Lit.	Produkt	Lit.
	[103]		[92, 93]
	[104]		[105]
	[106]		[111]
	[107]		[108]
	[109]		[110]
	[110]		



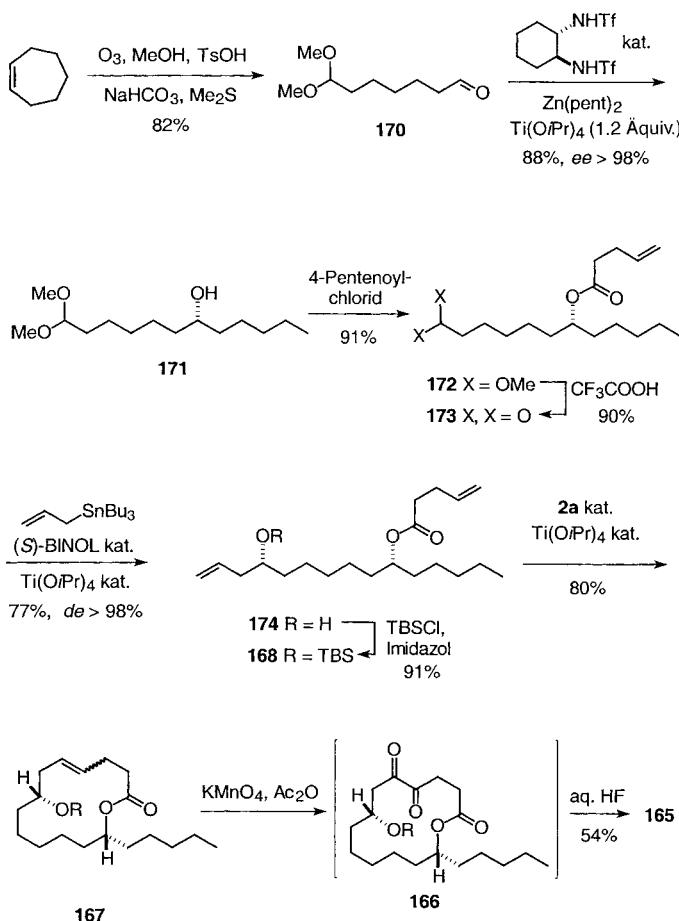
Schema 34. Retrosynthese von (-)-Gloeosporon 165.

Gruppen im Substrat relativ zu den an Stelle der Alkene gebildeten Carbeneinheiten von entscheidender Bedeutung für den Verlauf einer produktiven Makrocyclisierung sind,^[97, 98] so könnte sich das Dien 168 als problematisches Substrat erweisen. Sofern nämlich der Katalysator dessen 4-Pentenoateinheit angreift, sollte sich ein sechsgliedriger Chelatkomplex bilden (→169), wodurch der Katalysator als wenig reaktiver Komplex angereichert würde.

Wie in Schema 35 gezeigt, lässt sich das Dien 168 in enantiomerenreiner Form effizient aus Cyclohepten erhalten. In Übereinstimmung mit den oben ausgeführten Überlegungen wird dieses Substrat in Gegenwart katalytischer Mengen an **2a** nicht cyclisiert. Setzt man dem Reaktionsgemisch jedoch $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ zu, so lässt sich der Ausgang des Experiments vollkommen ändern: Ein aus katalytischen Mengen **2a** und substöchiometrischen Mengen an $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ bestehendes binäres Katalysatorsystem führt zur glatten und mit sehr guten Ausbeuten verlaufenden Bildung des gewünschten Makrocyclus **167**, aus dem durch anschließende Oxidation der Alkengruppe und Spaltung des Silylethers während der wässrigen Aufarbeitung die Zielverbindung Gloeosporon erhalten wird.^[113]

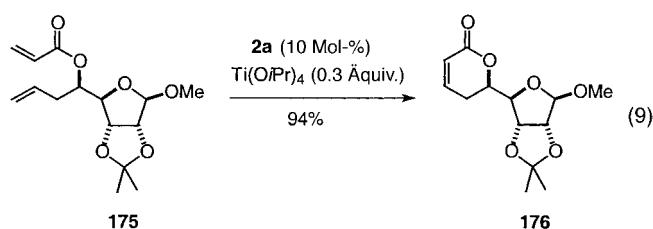
Konzeptionell sind mehrere Aspekte dieser Synthese bemerkenswert: Sie ist erheblich kürzer als alle bisher bekannten Wege zu **165**, da auf Grund der chemoselektiven Eigenschaften des Katalysatorsystems viele strukturell unproduktive Schutzgruppenumwandlungen vermieden werden können.^[114] Man erhielt enantiomerenreines Gloeosporon in lediglich acht Arbeitsgängen mit einer Gesamtausbeute von 18% ausgehend von Cyclohepten. Weiterhin ist hervorzuheben, dass alle C-C-Verknüpfungen durch Übergangsmetalle katalysiert und gleichzeitig die chiralen Zentren ligandenkontrolliert aufgebaut werden. Dies erlaubt ein Maximum an Flexibilität bei der Planung, was sich zur Herstellung von Analoga nutzen lässt. Zudem verweist dieses Beispiel auf die enorme Relevanz der Katalyse im Allgemeinen und der Metathese im Besonderen für die moderne Naturstoffchemie.

Obwohl die Funktion von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ nicht im Detail bekannt ist, kann über drei mögliche Wirkungsweisen spekuliert werden: 1) Dieses schwach Lewis-saure Additiv konkurriert mit der sich bildenden Carbeneinheit in kinetisch labiler Weise um die Koordination an die Estergruppe des Substrats und verhindert so die Bildung unreaktiver Chelatkomplexe wie **169**. 2) Auch ist denkbar, dass $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ zunächst an die Estergruppe koordiniert und damit die RCM-Reaktion bevorzugt an der anderen Alkeneinheit des Substrats ausgelöst wird. 3) Weiterhin ist vorstellbar, dass das Lewis-saure $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ den eigentlichen Katalysator aktiviert, indem es eine seiner Lewis-basischen PCy_3 -Gruppen bindet. Die zurzeit verfügbaren Daten lassen keinen eindeutigen Schluss zu, welche dieser Möglichkeiten zum makroskopisch beobachteten Effekt führt.^[113] Davon unberührt ist jedoch die



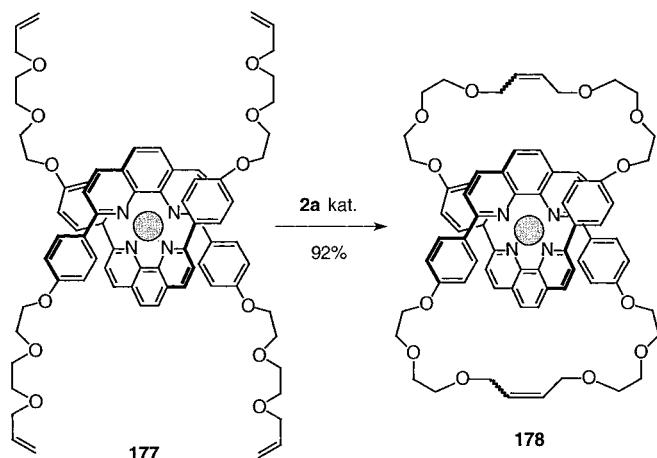
Schema 35. Synthese von (–)-Gloesporon **165** ausgehend von Cyclohepten unter Nutzung eines binären Katalysatorsystems beim Metathesen- schritt.

Tatsache, dass sich an einer rasch wachsenden Zahl von Beispielen die Zugabe von $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ als vorteilhaft erweist.^[115] So reagieren einige als problematisch bekannte Substratklassen, z.B. Acrylate, in Gegenwart des binären Gemisches aus **2a** und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ glatt zu den erwarteten Produkten. Ein Beispiel dafür findet sich in Gleichung (9).



6. Glanzlichter aus der Nichtnaturstoffchemie

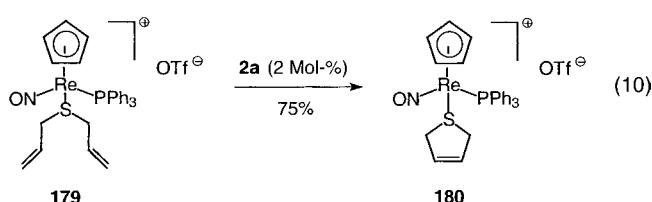
Die Metathese hat auch im Bereich der Nichtnaturstoffe äußerst vielfältige Anwendungen gefunden, weshalb dieser Abschnitt wiederum auf die Diskussion weniger Glanzlichter beschränkt sein muss. Dabei sollen Arbeiten zur Bildung von Catenanen durch RCM nicht fehlen.^[116] Ein repräsentatives Beispiel ist in Schema 36 gezeigt: Die Selbstorganisation



Schema 36. Synthese eines [2]Catenans durch doppelte RCM.

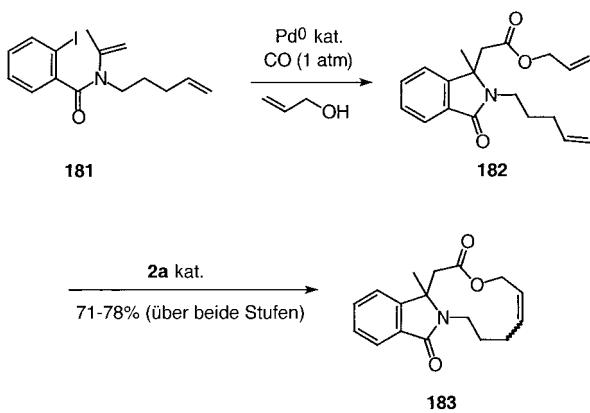
zweier mit ungesättigten Seitenketten versehener 1,10-Phenanthrolineinheiten an einem Cu^{I} -Templat und anschließende RCM des so gebildeten Tetraens **177** führt in 92 % Ausbeute zum Komplex **178** als einzigem Reaktionsprodukt, der mit KCN quantitativ zum entsprechenden [2]Catenanen entmetalliert werden kann. Das Prinzip dieser Synthese wurde später auch zur Herstellung noch anspruchsvoller Strukturen wie „molekularer Knoten“ herangezogen.^[117] Es wurde nicht nur Cu^{I} als Templat genutzt: Geeignete Substrate wurden auch durch Wasserstoffbrückenbindungen oder durch π -Acceptor/ π -Donor-Wechselwirkungen präorganisiert und anschließend durch RCM zu komplexen Catenanen umgesetzt.^[118]

Exzellente Beispiele für Metathesereaktionen in der Koordinationsphäre von Metallen beschrieben Gladysz et al.^[119] Ihnen gelang es, ungesättigte Komplexe wie die kationische Rheniumverbindung **179** zu cyclisieren [Gl. (10)]. In diesem Fall ist das Metallatom zugleich als „Schutzgruppe“ für das Schwefelatom anzusehen, da RCM-Reaktionen freier Thioether in Gegenwart des Grubbs-Katalysators **2a** als wenig effizient bekannt sind.^[16]



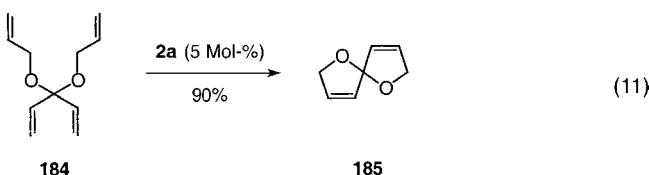
Grigg et al. beschrieben, wie sich die Metathese mit anderen metallkatalysierten Reaktionen kombinieren lässt.^[120] Ihnen gelang die Durchführung eines Dominoprozesses, bei dem vier Bindungen, zwei Ringe und ein quartäres C-Atom durch eine wohl abgestimmte Folge aus palladiumkatalysierter Heck-Reaktion/Carbonylierung und anschließender RCM gebildet werden (Schema 37).

Zwei oder mehrere gleichzeitig stattfindende RCM-Reaktionen können erstaunlich selektiv verlaufen, wie die mit hohen Ausbeuten stattfindende Bildung der Spiroverbindung



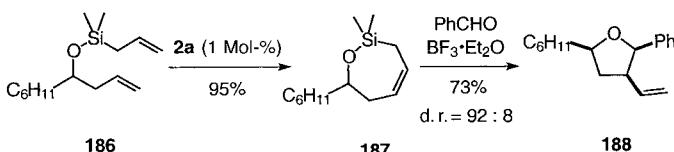
Schema 37. RCM als letzter Schritt eines Dominoprozesses.

185 aus dem Tetraen **184** zeigt [Gl. (11)].^[121] Die beobachtete Selektivität dürfte in diesem Fall auf die kinetisch bevorzugte



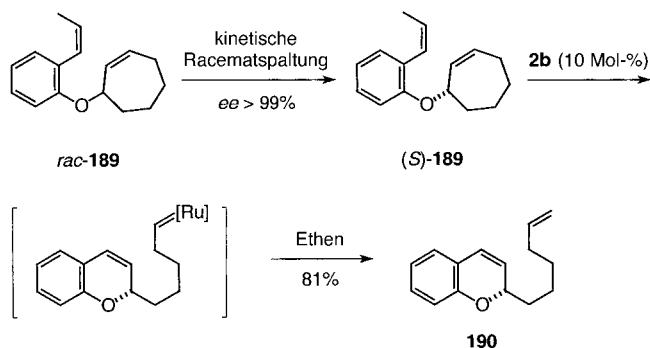
Bildung der fünfgliedrigen Ringe sowie auf die langsame Reversibilität der Reaktion zurückzuführen sein, wodurch die unerwünschte Bildung eines Produktgemisches unterbleibt. Ein ähnliches Konzept verfolgten Lautens et al. bei der Bildung verschiedener Bicyclen.^[122]

Eine recht allgemein einsetzbare Methode nutzt temporäre Linker zur gezielten Kreuzmetathese unterschiedlicher Olefine.^[123, 124] Wie mehrere Arbeitsgruppen zeigten, erweisen sich dabei Siliciumeinheiten als besonders nützlich, da sie ebenso leicht eingeführt wie entfernt werden können.^[125] Silylgruppen lassen sich sogar für Folgereaktionen nutzen, z. B. in einfallsreichen Sequenzen aus RCM und Sakurai-Reaktion (Schema 38).^[126] Auch ein effizienter Zugang zu α -Altrit beruht auf einer mittels temporärer Silylgruppe gesteuerten RCM-Reaktion und anschließender Dihydroxylierung des dabei gebildeten Alkens.^[127]



Schema 38. Sequenz aus RCM und Sakurai-Reaktion.

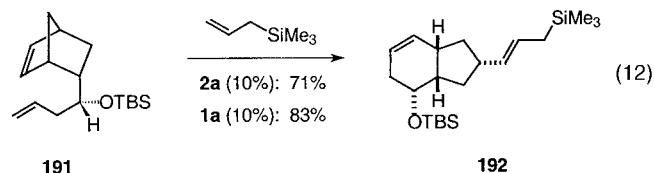
Hoveyda et al. haben eine zirconiumkatalysierte Methode zur kinetischen Racematspaltung als Zugang zu Dienen wie **(S)-189** entwickelt, die ihrerseits phantasiereiche ROM/RCM/CM-Kaskaden erlauben.^[128] Werden sie mit geeigneten Metathesekatalysatoren zur Reaktion gebracht, erhält man daraus 2-substituierte Chromenderivate (Schema 39); auch ein effizienter Zugang zu dem Blutdruck senkenden Mittel



Schema 39. Eine ROM/RCM/CM-Kaskade, die zu Chromenderivaten führt.

(S,R,R,R)-Nebivolol beruht auf diesem Prinzip.^[129] Je nach Substitutionsmuster wird der Dominoprozess entweder an der Styroleinheit oder aber am carbocyclischen Teil des Substrats ausgelöst; der Ausgang der Reaktion ist davon jedoch unabhängig. Allerdings muss unter Ethen-Atmosphäre gearbeitet werden, um die Dominoreaktion durch Kreuzmetathese zu beenden und so die Bildung dimerer Produkte zu vermeiden.

Andere Varianten von ROM/RCM/CM-Kaskaden beziehen die Triebkraft aus der hohen Reaktivität von Norbornen oder 7-Oxanorbornenderivaten in Metathesereaktionen [Gl. (12)].^[130] Weiterhin seien in diesem Zusammenhang auch Polycyclisierungen mehrfach ungesättigter Vorstufen erwähnt, die auf der Verwendung von Acetylengruppen oder cyclischen Olefinen als Vermittler der Kaskaden beruhen.^[131]



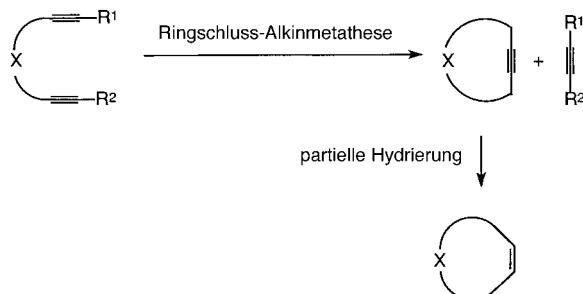
Metathesen erlauben auch die kovalente Fixierung bestimmter Konformationen flexibler Moleküle. Als besonders schöne Beispiele seien die Stabilisierung der β -Faltblattstruktur von Proteinaggregaten^[132] sowie die Quervernetzung der α -Helix diverser Peptide genannt.^[133] Weiterhin ist ein gut konzipierter „rolling loop scan“ zu erwähnen, durch den es möglich ist, kleine Substanzbibliotheken von Verbindungen mit derselben Peptidsequenz, aber unterschiedlicher Konformation aufzubauen, die durch RCM fixiert ist.^[134, 135] Zuletzt sei auf eine interessante Anwendung in der medizinischen Chemie verwiesen, durch die Taxol-Analoga mit eingeschränktem konformativem Freiraum erhalten wurden.^[136] Alle genannten Anwendungen belegen zugleich die exzellente Toleranz der Katalysatoren vom Grubbs-Typ für dicht funktionalisierte Moleküle.

7. Jenseits der Alkene: Alkinmetathese und Ringschlussmetathese von Diinen

Zu den drängendsten Problemen, die zurzeit das ansonsten ausgezeichnete Anwendungsprofil der RCM einschränken,

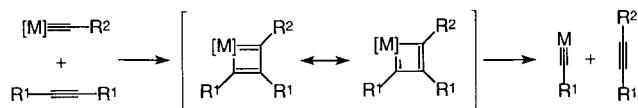
gehört das Fehlen jeglicher Kontrolle über die Geometrie der bei Makrocyclisierungen entstehenden Doppelbindung. In der Regel fallen die Produkte als Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Isomer an, wobei ersteres in den meisten Fällen überwiegt. Zahlreiche Beispiele aus der Literatur belegen, welch erheblichen Nachteil dies bei der Synthese komplexer Zielstrukturen darstellen kann.

Auf lange Sicht ist daher die Entwicklung stereoselektiver RCM-Katalysatoren anzustreben. Man kann jedoch auch in einer Ringbildungs-Alkinmetathese mit anschließender partieller Hydrierung des dabei entstandenen Cycloalkins eine mögliche Lösung für dieses grundlegende Problem sehen (Schema 40), zumal verschiedene Katalysatoren für die



Schema 40. Bildung stereochemisch definierter Cycloalkene durch Ringschluss-Alkinmetathese und anschließende Lindlar-Hydrierung.

Alkinmetathese bekannt sind. Diese lassen sich im Wesentlichen in zwei Gruppen einteilen. Besonders attraktiv sind Schrock-Alkylidinkomplexe verschiedener Übergangsmetalle, da sie strukturell wohl definiert sind, hohe Aktivität aufweisen und mechanistisch bereits gut untersucht worden sind.^[137] Sie reagieren nach dem in Schema 41 gezeigten,



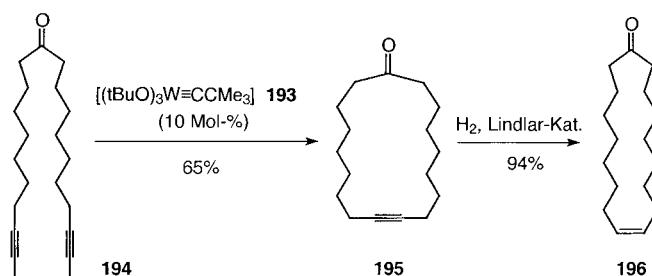
Schema 41. Mechanismus der Alkinmetathese.

Chauvin-artigen Mechanismus.^[138] Die andere Klasse von Alkinmetathese-Katalysatoren besteht aus Mehrkomponentengemischen, aus denen *in situ* ein strukturell nicht näher bekannter Katalysator gebildet wird. So wurde bereits früh die Kombination aus $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ und phenolischen Additiven ($p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$, $p\text{-}(F_3\text{C})\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ etc.) beschrieben, wobei dieses System allerdings erst bei höheren Reaktionstemperaturen katalytische Aktivität entfaltet.^[139, 140]

Erstaunlicherweise finden sich in der Literatur nur wenige Anwendungen der Alkinmetathese; diese beschränken sich auf die Herstellung spezieller Polymere^[141] sowie auf die Dimerisierung bzw. Kreuzmetathese einfacher Acetylenederivate.^[142]

Bei der ersten Anwendung der Alkinmetathese auf die Herstellung großer Ringe 1998 wurde der Schrock-Wolfram-alkylidinkomplex $[(t\text{BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3]$ **193** als Katalysator verwendet.^[143, 144] Diese Studie hat klar gezeigt, dass 1) Ringe mit mehr als zwölf Ringgliedern – auch sehr große Ringe – auf

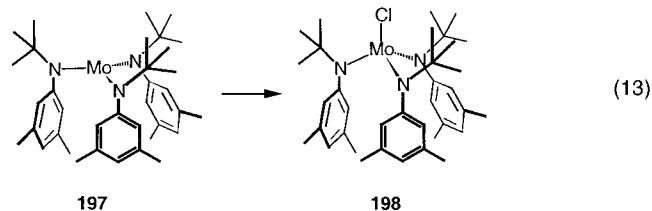
diesem Weg in guten bis sehr guten Ausbeuten erhältlich sind, 2) die Reaktion in der Regel sogar wesentlich rascher erfolgt als die RCM entsprechender Diene, 3) Ether, Ester, Silyl-ether, Amide, Urethane, Ketone, Enone, Sulfone, Furane etc. toleriert werden, 4) der Katalysator streng chemoselektiv zwischen $\text{C}\equiv\text{C}$ -Bindungen (reakтив) und $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen (inert) im Substrat unterscheidet, und 5) dieses Vorgehen einen sehr guten Zugang zu makrocyclischen (*Z*)-Alkenen eröffnet, sofern man dem Ringschluss eine Lindlar-Reduktion der Cycloalkinprodukte anschließt. Diese neuartige, zweistufige Strategie bildet somit eine Lösung für das oben erwähnte stereochemische Problem konventioneller RCM-Reaktionen.^[143, 144] Ein Beispiel dafür ist die in Schema 42 gezeigte stereoselektive Synthese des makrocyclischen Mischschiechstoffs Zibeton **196**.^[145]



Schema 42. Synthese von Zibeton **196** durch die Alkinmetathese/Lindlar-Strategie.

Auch das aus $[\text{Mo}(\text{CO})_6]/p\text{-Chlorphenol}$ bestehende Initiatorsystem konnte auf verschiedene Ringschlussreaktionen angewendet werden.^[144-146] Obwohl diese von Bunz et al. optimierte, benutzerfreundliche „Instant-Methode“^[140] die keine besondere Trocknung oder Reinigung der eingesetzten Chemikalien voraussetzt, in einigen Fällen gute Erfolge erzielt, lässt sich doch klar erkennen, dass ihr Anwendungsbereich beschränkt ist und sich wegen der drastischen Reaktionsbedingungen (130–150 °C in Dichlor- oder Trichlorbenzol) Anwendungen auf empfindliche Substrate ausschließen.

In jüngster Zeit ist es gelungen, einen weiteren Alkinmetathese-Katalysator zu entwickeln, der *in situ* aus dem Trisamidomolybdänkomplex **197** und „Halogenquellen“ wie CH_2Cl_2 oder TMSCl entsteht [Gl. (13)].^[147, 148] Unter den im Verlauf



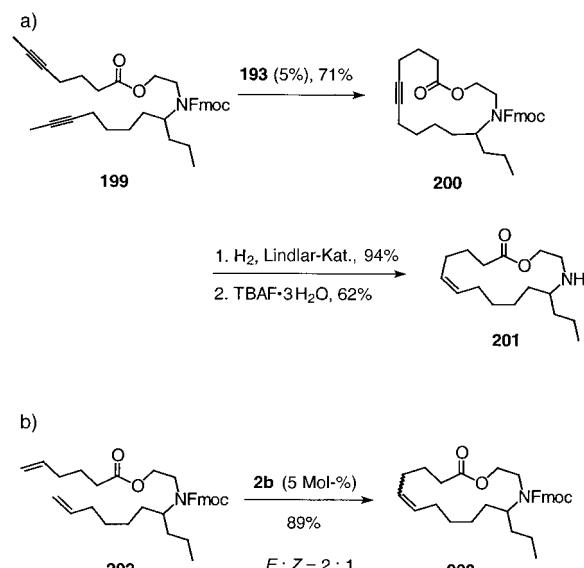
dieser Aktivierungsphase gebildeten Molybdänverbindungen wurde **198** als katalytisch relevante Spezies identifiziert. Allerdings ist bis jetzt nicht geklärt, wie dieser Komplex mit Alkinen wechselwirkt und welche Struktur den Zwischenstufen der Reaktion zukommt. Die verfügbaren präparativen Daten belegen jedoch eindeutig die hervorragende Leistungsfähigkeit dieses neuen Initiatorsystems, das sogar „weiche“ Donoren wie Thioether, Kronenethersegmente oder Pyridin-

ringe toleriert, die mit $[(t\text{BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3]$ **193** inkompatibel sind.^[147] Tabelle 5 ermöglicht einen Vergleich der drei bislang für die Ringschluss-Alkinmetathese eingesetzten Katalysatorsysteme.

Tabelle 5. Vergleich der Ausbeuten [%] bei der Ringschluss-Alkinmetathese mit drei unterschiedlichen Katalysatorsystemen.

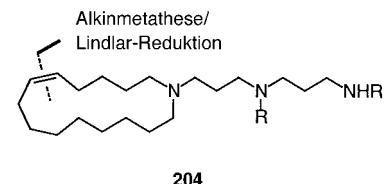
Produkt	193	$[\text{Mo}(\text{CO})_6] + \text{ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$	197 + CH_2Cl_2
	73	64	91
	0		84
	R = H 62 R = Me 72	0 64	0 72
	0		88
	55 (Zers.)		74

Zu den verschiedenen Anwendungen der aus Alkinmetathese und Lindlar-Hydrierung bestehenden Reaktionsfolge auf biologisch aktive Zielverbindungen zählen die stereoselektive Herstellung von Parfüminhaltsstoffen (Zibeton **196**, Ambrettolid, Yuzu-Lacton)^[144, 145] sowie die Synthese der zur Insektenabwehr dienenden Azamakrolide Epilachnen **201** und Homoeplachnen.^[144] Letztere wurden zuvor bereits durch konventionelle RCM erhalten (Schema 43 b);^[148b] aller-

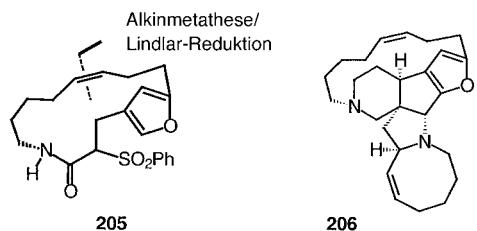


Schema 43. Durch Nutzung der Alkinmetathese/Lindlar-Strategie wird Epilachnen **201** diastereomerenrein erhalten (a), bei der Synthese durch konventionelle RCM entsteht die Vorstufe **203** dagegen als Diastereomengemisch (b).

dings fiel bei der Makrocyclisierung ein Gemisch beider Stereoisomere an, wobei das unnatürliche (*E*)-Alken überwog. Durch Nutzung der Alkinmetathese/Lindlar-Strategie kann dieses Problem gelöst und Epilachnen **201** über das Cycloalkin **200** als Vorstufe in diastereomerenreiner Form erhalten werden (Schema 43 a).^[144] Dasselbe gilt für die Synthese des cytotoxischen Spermin-Alkaloids Motuporamin C **204**. Wiederum führt RCM zu einem Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Alkenen,^[149] während die Ringschluss-Alkinmetathese und anschließende Lindlar-Reduktion den Naturstoff in stereomererenreiner Form und guter Ausbeute liefern.^[150]



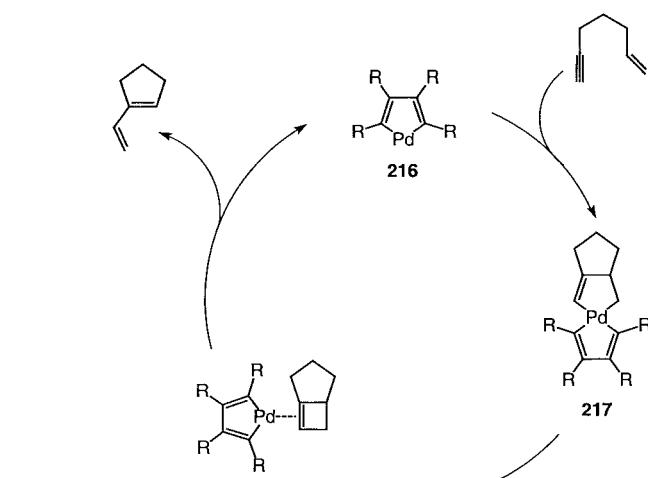
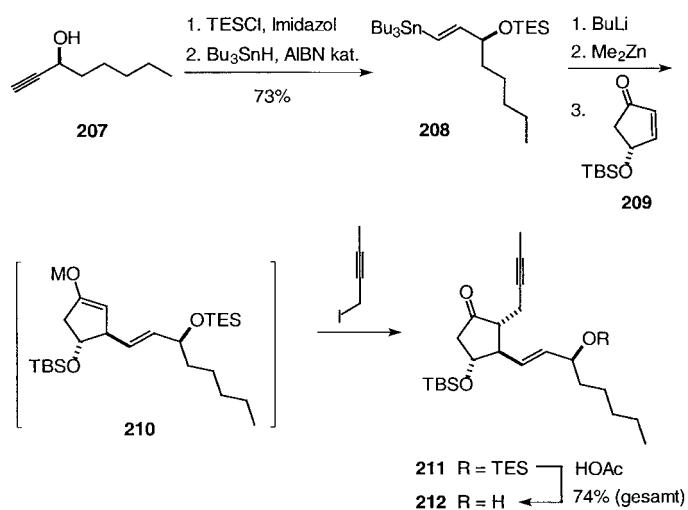
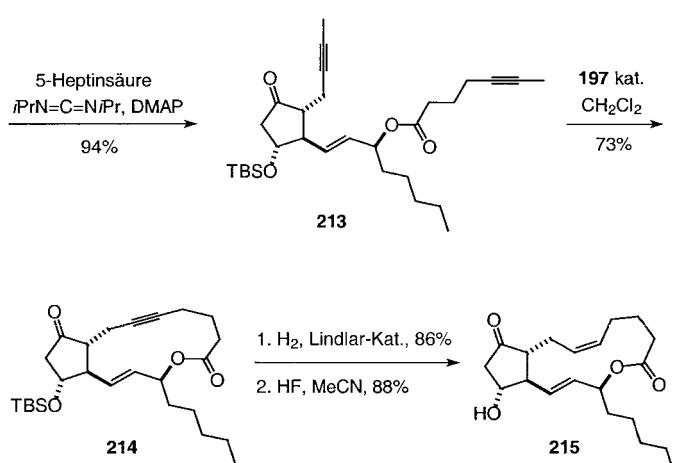
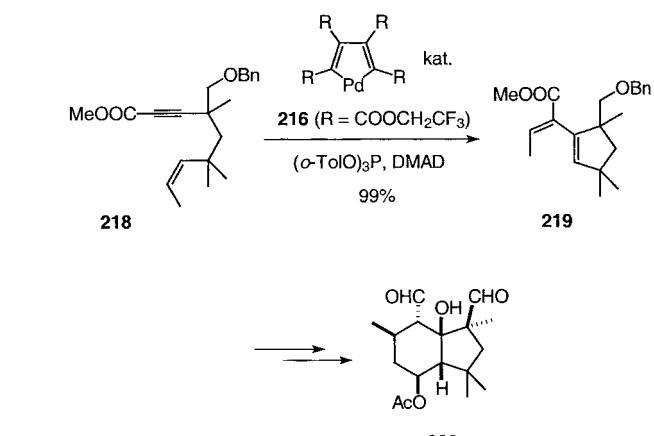
Die bisher anspruchsvollsten Anwendungen der Alkinmetathese gab es bei der Synthese des polycyclischen Alkaloids Nakadomarin A **206**, dessen makrocyclisches Fragment **205** auf diesem Weg erhalten werden konnte,^[144] sowie bei einer



effizienten Totalsynthese von Prostaglandin-E₂-1,15-lacton **215** (Schema 44).^[151] Letztere nutzt eine Dreikomponentenkupplung zum Aufbau des Cyclopantanonderivats **211**, der sich eine durch **197/CH₂Cl₂** vermittelte Ringschluss-Alkinmetathese des Diins **213** anschließt. Lindlar-Hydrierung des so in guter Ausbeute erhaltenen Cycloalkins **214** und anschließende Entschützung des gebildeten (*Z*)-Alkens mit Fluorid führen zum gewünschten Naturstoff. Die Tatsache, dass die labile Aldoleinheit in **213** unversehrt bleibt und keinerlei Epimerisierung oder Racemisierung beobachtet wurde, lässt auf die milden Reaktionsbedingungen während der Alkinmetathese schließen; dies bestärkt wiederum die Auffassung, dass diese Reaktion auch für Anwendungen auf noch komplexere Zielverbindungen gut geeignet sein sollte.^[151]

8. Ausflug in eine „Nicht-Chauvin-Welt“

Wie in der Einleitung erwähnt, folgen Metathesereaktionen in der Regel dem ursprünglich von Chauvin formulierten Mechanismus,^[5] der aus einer Abfolge formaler [2+2]-Cycloadditions- und Cycloreversionsschritte von Metallcarben- und Metallacyclobutan-Zwischenstufen besteht. Ein völlig analoger Reaktionsweg wurde auch für die Alkinmetathese vorgeschlagen und experimentell bestätigt, wobei hier Metall-

Schema 45. Formale Enin-Metathese über ein $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Redoxsystem.Schema 44. Totalsynthese von Prostaglandin-E₂-1,15-lacton **215** unter Nutzung der Alkinmetathese/Lindlar-Strategie.

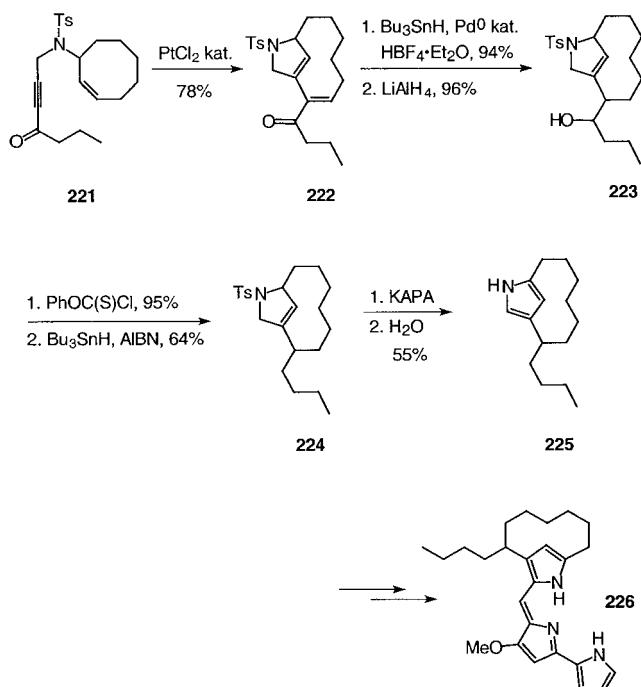
Schema 46. Enin-Metathese im Rahmen einer Naturstoffsynthese.

alkylidine bzw. Metallacyclobutadiene als relevante Intermediate beteiligt sind.^[138]

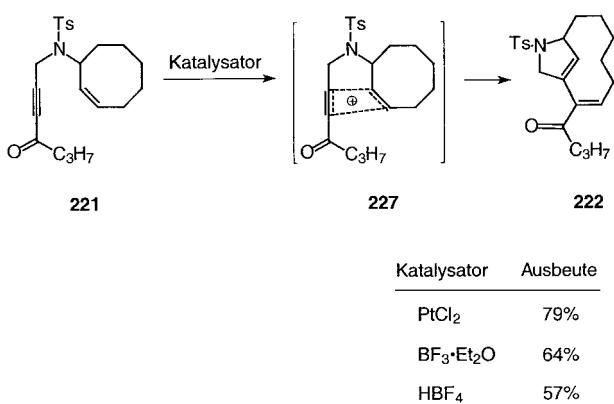
Allerdings sind auch vollkommen andere Szenarien vorstellbar, die zu formalen Metathesen führen. So bewirkt etwa ein von Trost et al. vorgeschlagenes $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Redoxsystem die „Metathese“ von 1,6- sowie 1,7-Eninen (Schema 45).^[152] In diesem speziellen Fall ergibt der zunächst gebildete Metallacyclus **217** durch reduktive Eliminierung ein Cyclobutenderrivat, woran sich eine elektrocyclische Ringöffnung zum erwarteten Produkt anschließt. Bestärkt wird diese Interpretation dadurch, dass in einigen Fällen Cyclobutene isoliert werden konnten.^[153] Ein aus dem Palladacyclus **216** ($\text{R} = \text{COOCH}_2\text{CF}_3$), Tris(*o*-tolyl)phosphit und Dimethylazodicarboxylat (DMAD) bestehendes Mehrkomponenten-Katalysatorsystem ermöglicht diese Umsetzung in der Praxis, sofern die Alkineinheit des Substrats Elektronen ziehende Gruppen trägt.^[154] Genutzt wurde diese Reaktion bei der Synthese des zur Botrydian-Reihe zählenden Naturstoffs **220** (Schema 46).^[155]

Murai et al. haben festgestellt, dass PtCl_2 oder $[\{\text{RuCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$ wesentlich praktischere und atomökonomischere Katalysatoren für dieselbe Art von Umsetzung darstellen.^[156] Werden dabei Substrate mit cyclischem Alkenteil eingesetzt,

so finden Ringerweiterungsreaktionen unter Bildung überbrückter bicyclischer Produkte statt. Diese Reaktion bildet den Schlüsselschritt einer kürzlich veröffentlichten Totalsynthese des immunsuppressiv wirksamen Alkaloids Streptorubin B **226** (Schema 47).^[157] Bei dieser Arbeit ist es ebenfalls gelungen, Erkenntnisse zum Mechanismus dieser ungewöhnlichen Transformation zu erlangen, bei der formal eine $\text{C}=\text{C}$ -Bindung gebrochen und zwei $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen geknüpft werden, unter gleichzeitiger Bildung einer Brückenkopfdoppelbindung. So hat die sorgfältige Analyse der in kleinsten Mengen anfallenden Nebenprodukte ergeben, dass Carbo-Kationen wie **227** für die Bildung des Produkts **222** verantwortlich sind. Diese Zwischenstufe kann aber nicht nur durch Komplexierung von PtCl_2 an das π -Elektronensystem von **221** entstehen, sondern bildet sich auch bei Koordination einer harten Lewis- oder Brønsted-Säure an die benachbarte Carbonylgruppe des Substrats. In der Tat sind auch $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und sogar HBF_4 effiziente Katalysatoren für die Überführung von **221** in den Bicyclus **222** (Schema 48). Daher kann dieses Ergebnis formal als erstes Beispiel einer protonenkatalysierten Enin-Metathese angesehen werden, auch wenn der Mechanismus dem einer komplexen Wagner-Meerwein-Umlagerung entspricht.^[157] Auf jeden Fall aber bestätigt sich, dass „Metathesen“ nicht nur auf „anionischen“ Wegen



Schema 47. Ringerweiterung durch Metathese bei der Totalsynthese von Streptorubin B 226.



Schema 48.

erfolgen können.^[158] Gänzlich andere und bis heute noch kaum erforschte Szenarien sind denkbar und stellen der präparativen Chemie weitere und viel versprechende Möglichkeiten in Aussicht.

9. Zusammenfassung und Ausblick

Der enorme Fortschritt in der Katalysatorentwicklung hat dazu geführt, dass die Metathese heute bereits eine ausgereifte und vielseitige Methode für die organische Synthese und die Polymerchemie ist; dabei ist diese Entwicklung noch keinesfalls abgeschlossen. So haben sich erst im letzten Jahr durch neu veröffentlichte Komplexe Anwendungen aufgetan, die bis vor kurzem unmöglich erschienen. Überdies zeigt sich, dass auch die Logik der Syntheseplanung von der Olefinmetathese stark berührt wird, da diese Umsetzung auf strategische Weise zur Entwicklung besonders kurzer und effizienter

Routen dienen kann. Dies gilt vor allem dann, wenn man sie mit anderen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen für den Ausbau der nötigen Alken-, Dien- oder Polyen-Vorstufen verknüpft. Ebenso viel versprechend sind Metathesekaskaden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit weiter an Bedeutung gewinnen werden.

Obwohl die Olefinmetathese auch auf längere Sicht den eigentlichen Kern dieses Forschungsgebiets darstellen wird, zeichnet sich mittlerweile ab, dass auch Metathesen anderer π -Systeme die organische Chemie stark befruchten können. Dies gilt für Enine, Alkine, Allene^[159] und selbst Mehrfachbindungssysteme, die Heteroatome enthalten.^[160] Die Untersuchung dieser Thematik steht aber erst am Anfang. Dasselbe gilt für Metathesen, die vom etablierten Weg des Chauvin-Mechanismus abweichen. Auf jeden Fall lässt sich festhalten, dass die Metathese im Allgemeinen und die Olefinmetathese im Besonderen zu den wichtigsten Fortschritten der präparativen Chemie der letzten Jahre zählen, wenngleich vermutlich noch viele spannende und nützliche Entdeckungen in diesem Gebiet vor uns liegen.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
ADMET	acyclische Dienmetathese-Polymerisation
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitril
ARCM	asymmetrische Ringschlussmetathese
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bz	Benzoyl
CM	Kreuzmetathese
cod	Cycloocta-1,5-dien
cot	Cycloocta-1,3,5,7-tetraen
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DET	Diethyltartrat
DMAD	Dimethylazodicarboxylat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
Fmoc	Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl
KAPA	Kalium-3-aminopropylamid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
RCM	Ringschlussmetathese
ROMP	Ringöffnungsmetathese-Polymerisation
solv	solvans
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Tolyl
Ts	Tosyl (4-Toluolsulfonyl)

Ich möchte an dieser Stelle allen Mitarbeitern meines „Metathese-Teams“ – ihre Namen finden sich im Literaturverzeichnis – herzlich für Ihre Motivation sowie für die exzellenten intellektuellen und experimentellen Beiträge danken. Weiterhin gilt mein Dank der Max-Planck-Gesellschaft, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm), dem Fonds der Chemischen Industrie, dem Deutschen Akademischen Austauschdienst sowie der Europäischen Union für die großzügige finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten.

Eingegangen am 10. März 2000 [A 400]

- [1] Aktuelle Übersicht: *Ziegler Catalysts* (Hrsg.: G. Fink, R. Mülhaupt, H. H. Brintzinger), Springer, Berlin, **1995**.
- [2] Pionierleistungen: a) W. L. Truett, D. R. Johnson, I. M. Robinson, B. A. Montague, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337–2340; b) H. S. Eleuterio, DE-B 1,072,811, **1957** [*Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 16005]; c) G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 765–772; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 723; d) G. Natta, G. Dall'Asta, G. Mazzanti, G. Motroni, *Makromol. Chem.* **1963**, *69*, 163–179.
- [3] Meines Wissens wurde der Ausdruck „Metathese“ von Calderon geprägt (N. Calderon, *Chem. Eng. News* **1967**, *45*(41), 51); er geht auf das griechische μετατίθεμαι (metatithemi = dazwischen bringen) zurück.
- [4] a) R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98–104; b) allgemeine Übersicht: J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Application of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1987**.
- [5] J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161–176.
- [6] a) **3** und verwandte Komplexe: F. Lefebvre, M. Leconte, S. Pagano, A. Mutch, J.-M. Basset, *Polyhedron* **1995**, *14*, 3209–3226; b) **4**: W. A. Nugent, J. Feldman, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8992–8998; c) **5** (Übersicht): S. H. Pine, *Org. React.* **1993**, *43*, 1–91; d) **6**: J. Kress, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6346–6347; e) **7**: W. A. Herrmann, W. Wagner, U. N. Flessner, U. Volkhardt, H. Komber, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1704–1706; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1636; f) **8**: K. C. Wallace, A. H. Liu, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4964–4977.
- [7] a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886; b) J. H. Oskam, H. H. Fox, K. B. Yap, D. H. McConville, R. O'Dell, B. J. Lichtenstein, R. R. Schrock, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 185–198; c) J. Feldman, J. S. Murdzek, W. M. Davis, R. R. Schrock, *Organometallics* **1989**, *8*, 2260–2265.
- [8] a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975; b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858–9859; c) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039; d) Z. Wu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5503–5511; e) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [9] a) K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, **1997**; b) F. Zaragoza Dörwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [10] *Alkene Metathesis in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Fürstner), Springer, Berlin, **1998**.
- [11] a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; b) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2055; c) A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285–299; d) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *371*–*388*; e) C. Pariya, K. N. Jayaprakash, A. Sarkar, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *168*, 1–48; f) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446–452; g) H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1981–1984; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833; h) K. J. Ivin, *J. Mol. Catal. A* **1998**, *133*, 1–16; i) M. L. Randall, M. L. Snapper, *J. Mol. Catal. A* **1998**, *133*, 29–40; j) A. S. K. Hashmi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 195–199; k) A. J. Phillips, A. D. Abell, *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75–89.
- [12] a) R. H. Grubbs, W. Tumas, *Science* **1989**, *243*, 907–915; b) R. R. Schrock in *Ring-Opening Polymerization* (Hrsg.: D. J. Brunelle), Hanser, München, **1993**, S. 129–156; c) D. Tindall, J. H. Pawlow, K. B. Wagner, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 183–198; d) L. L. Kiessling, L. E. Strong, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 199–231; e) M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565–1604.
- [13] a) R. R. Schrock, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 1–36; b) R. R. Schrock, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141–8153.
- [14] Einfluss des Substitutionsgrades der Substrate auf den Ausgang von RCM-Experimenten: T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310–7318.
- [15] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746–8749.
- [16] a) Y.-S. Shon, T. R. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1283–1286; b) S. K. Armstrong, B. A. Christie, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9373–9376; c) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, *371*–388; d) siehe auch: M. Bujard, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2119–2123; d) A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiou, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7893–7907.
- [17] a) O. Fujimura, G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029–4031; b) J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *123*–126; J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *127*–130; c) D. Calimente, M. H. D. Postema, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1770–1771; d) M. H. D. Postema, D. Calimente, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4755–4759; e) D. M. Hodgson, A. M. Foley, P. J. Lovell, *Synlett* **1999**, *744*–746.
- [18] Ausnahmen: C. F. Sturino, J. C. Y. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9623–9626.
- [19] a) O. Fujimura, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2499–2500; b) O. Fujimura, F. J. de la Mata, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1996**, *15*, 1865–1871.
- [20] a) J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041–4042; b) D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720–9721; c) S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251–8259; d) D. S. La, J. G. Ford, E. S. Sattely, P. J. Bonitatebus, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11603–11604; e) ein neueres Beispiel einer ROMP/CM-Kaskade: G. S. Weatherhead, J. G. Ford, E. J. Alexanian, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1828–1829.
- [21] S. D. Burke, N. Müller, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1827–1829.
- [22] Die ursprüngliche Carbeneinheit wird im ersten Durchlauf des katalytischen Kreislaufs („Initiiierungsphase“) gegen die jeweilige Alkylidengruppe des Substrats ausgetauscht. Bei RCM-Reaktionen terminaler Alkene fungiert demnach der Methylenkomplex **2** (R = H) als katalytisch relevante, propagierende Spezies in Lösung.
- [23] Man beachte jedoch, dass die Geschwindigkeit der Initiierung der Reaktion vom Präkatalysator abhängt und für **2b** (R = CH=CPh₂) deutlich langsamer ist als für **2a** (R = Ph). Zwar spielt dies in der Regel für die RCM eine untergeordnete Rolle, doch erweist sich dieser Parameter z.B. bei ROMP-Reaktionen als sehr bedeutsam, weil er die Polydispersität der gebildeten „lebenden“ Polymere nachhaltig beeinflusst.
- [24] T. R. Belderrain, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, *16*, 4001–4003.
- [25] J. Wolf, W. Stüer, C. Grünwald, H. Werner, P. Schwab, M. Schulz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1165–1167; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1124–1126.
- [26] T. E. Wilhelm, T. R. Belderrain, S. N. Brown, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, *16*, 3867–3869.
- [27] a) Die Synthese wurde von Hill et al. beschrieben, wobei in dieser Arbeit dem Produkt fälschlicherweise die Allenylidenstruktur **37** zugewiesen wurde: K. J. Harlow, A. F. Hill, J. D. E. T. Wilton-Ely, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 285–291; b) Nachweis der richtigen Phenylindenyliden-Struktur: L. Jafarpour, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 5416–5419; c) der echte Allenylidenkomplex **37** kann unter veränderten Reaktionsbedin-

- gungen ebenfalls erhalten werden, zeigt aber keine katalytische Aktivität: H.-J. Schanz, L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 5187–5190.
- [28] A. Fürstner, A. F. Hill, M. Liebl, J. D. E. T. Wilton-Ely, *Chem. Commun.* **1999**, 601–602.
- [29] Siehe auch: a) M. Ulman, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 2484–2489; b) M. E. Cucullu, C. Li, S. P. Nolan, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 5565–5568.
- [30] Austausch von PCy_3 gegen $\text{Cy}_2\text{PCH}_2\text{SiMe}_3$ ergibt hochaktive ROMP-Katalysatoren: D. A. Robson, V. C. Gibson, R. G. Davies, M. North, *Macromolecules* **1999**, *32*, 6371–6373.
- [31] a) B. Mohr, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1996**, *15*, 4317–4325; b) T. A. Kirkland, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904–9909.
- [32] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887–3897.
- [33] C. Hinderling, C. Adlhart, P. Chen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2831–2835; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685–2689.
- [34] O. M. Aagaard, R. J. Meier, F. Buda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174–7182.
- [35] a) J. A. Tallarico, P. J. Bonitatebus, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7157–7158; b) J. A. Tallarico, M. L. Randall, M. L. Snapper, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16511–16520; c) siehe auch: M. L. Snapper, J. A. Tallarico, M. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1478–1479.
- [36] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
- [37] E. L. Dias, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 2758–2767.
- [38] a) M. S. Sanford, L. M. Henling, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 5384–5389; b) S. Chang, L. Jones, C. Wang, L. M. Henling, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1998**, *17*, 3460–3465.
- [39] M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7202–7207.
- [40] V. Amir-Ebrahimi, J. G. Hamilton, J. Nelson, J. J. Rooney, J. M. Thompson, A. J. Beaumont, A. D. Rooney, C. J. Harding, *Chem. Commun.* **1999**, 1621–1622.
- [41] a) J. A. Tallarico, L. M. Malnick, M. L. Snapper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 344–345; b) F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5689–5693.
- [42] a) Übersicht über Synthese und erste Anwendungen von NHC-Liganden: W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256–2282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *36*, 2162–2187; b) für einen Vergleich von NHC mit Phosphanen siehe: J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 2370–2375.
- [43] T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631–2633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493; Corrigendum: *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 277; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 262.
- [44] a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678; b) J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 5375–5380.
- [45] a) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250; b) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956; c) A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751–1753; d) A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
- [46] a) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787–4790; b) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573–2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416–2419; c) T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *582*, 362–365.
- [47] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204–2207.
- [48] L. Ackermann, D. El Tom, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195–2202.
- [49] Verwandte Synthesen von Conduritol: a) W.-W. Lee, S. Chang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4473–4475; b) J. K. Gallos, T. V. Koftis, V. C. Sarli, K. E. Litinas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3075–3077; c) A. Kornienko, M. d'Alarcao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 827–829.
- [50] S. M. Hansen, F. Rominger, M. Metz, P. Hofmann, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 557–566.
- [51] S. M. Hansen, M. A. O. Volland, F. Rominger, F. Eisenträger, P. Hofmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1360–1364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1273–1276.
- [52] Weitere Katalysatoren auf Rutheniumbasis, die hier nicht im Detail besprochen werden: a) W. A. Herrmann, W. C. Schattenmann, O. Nyuken, S. C. Glander, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1169–1170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1087–1088; b) W. Buchowicz, J. C. Mol, M. Lutz, A. L. Spek, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *588*, 205–210; c) P. O. Nubel, C. L. Hunt, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *145*, 323–327; d) I. del Rio, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1401–1404; e) H. Katayama, F. Ozawa, *Organometallics* **1998**, *17*, 5190–5196; f) E. Lindner, S. Pautz, R. Fawzi, M. Steimann, *Organometallics* **1998**, *17*, 3006–3014.
- [53] a) A. Demonceau, A. F. Noels, E. Saive, A. J. Hubert, *J. Mol. Catal.* **1992**, *76*, 123–132; b) A. W. Stumpf, E. Saive, A. Demonceau, A. F. Noels, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1127–1128.
- [54] A. Hafner, A. Mühlbach, P. A. van der Schaaf, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2213–2216; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2121–2124.
- [55] A. Fürstner, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **1999**, 95–96.
- [56] a) A. Fürstner, M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **1998**, 1315–1316; b) A. Fürstner, M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847–1857; c) M. Picquet, D. Touchard, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 141–143; d) M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **1999**, 2249–2250; e) siehe auch: L. Jafarpour, J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 3760–3763.
- [57] W. Stüer, J. Wolf, H. Werner, P. Schwab, M. Schulz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3603–3606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3421–3423.
- [58] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613.
- [59] a) T. Fujiwara, T. Takeda, *Synlett* **1999**, 354–356; b) T. Fujiwara, M. Takamori, T. Takeda, *Chem. Commun.* **1998**, 51–52.
- [60] a) H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137–4140; b) erst kürzlich wurde beschrieben, dass sich gefärbte Ruthenium- und Phosphanverunreinigungen auch durch Zugabe von $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ aus dem Reaktionsgemisch entfernen lassen: L. A. Paquette, J. D. Schloss, I. Efremov, F. Fabris, F. Gallou, J. Méndez-Andino, J. Yang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1259–1261.
- [61] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *497*, 195–200.
- [62] M. Ahmed, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, S. M. Cramp, P. A. Procopiou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8657–8662.
- [63] A. Fürstner, D. Koch, K. Langemann, W. Leitner, C. Six, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2562–2565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2466–2469.
- [64] M. T. Reetz, M. H. Becker, M. Liebl, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1294–1298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1236–1239.
- [65] a) R. B. Andrade, O. J. Plante, L. G. Melean, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1811–1814; b) Konzeptionell ähnliche Arbeiten, bei denen das Produkt durch RCM abgespalten wird: L. Knerr, R. R. Schmidt, *Synlett* **1999**, 1802–1804.
- [66] Für die Diskussion der Grundlagen und ein Anwendungsbeispiel siehe: J.-U. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348–350.
- [67] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268–272; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097–2103.
- [68] a) J. H. van Maarseveen, J. A. J. den Hartog, V. Engelen, E. Finner, G. Visser, C. G. Kruse, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8249–8252; b) J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 1949–1950; c) A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7143–7146; d) A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189–8198; e) J. J. N. Veerman, J. H. van Maarseveen, G. M. Visser, C. G. Kruse, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2583–2589.

- [69] K. C. Nicolaou, J. Pastor, N. Winssinger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5132–5133.
- [70] a) M. Schuster, N. Lucas, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 823–824; b) M. Schuster, J. Pernerstorfer, S. Blechert, *Angew. Chem. 1996*, *108*, 2111–2112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1979–1980; c) M. Schuster, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2295–2298; d) S. C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 166–168; e) S. C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1999**, 1879–1882; f) D. A. Heerding, D. T. Takata, C. Kwon, W. F. Huffman, J. Samanen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6815–6818.
- [71] Beispiel einer ROM/CM-Kaskade an fester Phase: G. D. Cuny, J. Cao, J. R. Hauske, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5237–5240.
- [72] a) C. Brändli, T. R. Ward, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1616–1621; b) T. Giger, M. Wigger, S. Audétat, S. A. Benner, *Synlett* **1998**, 688–691; c) D. L. Boger, W. Chai, R. S. Ozer, C.-M. Andersson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 463–468; d) D. L. Boger, W. Chai, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3955–3970.
- [73] D. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10648–10649.
- [74] Prototypen: a) M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 257–259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 257–259; b) M. F. Schneider, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 479–481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 411–412; c) S. D. Burke, K. J. Quinn, V. J. Chen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8626–8627; d) M. L. Randall, J. A. Tallarico, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9610–9611; e) M. Michaut, J.-L. Parrain, M. Santelli, *Chem. Commun.* **1998**, 2567–2568.
- [75] R. Stragies, S. Blechert, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179–8188.
- [76] Synthesen verschiedener Segmente von Polyether-Toxinen durch RCM: a) L. Eriksson, S. Guy, P. Perlmutter, R. Lewis, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8396–8398; b) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Ishikawa, K. Tachibana, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1075–1077; c) H. Oguri, S. Sasaki, T. Oishi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5405–5408; d) K. Maeda, T. Oishi, H. Oguri, M. Hirama, *Chem. Commun.* **1999**, 1063–1064; e) M. Sasaki, T. Noguchi, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1337–1340; f) J. S. Clark, G. P. Trevitt, D. Boyall, B. Stammen, *Chem. Commun.* **1998**, 2629–2630; g) J. S. Clark, O. Hamelin, R. Hufton, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8321–8324; h) J. D. Rainier, S. P. Allwein, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5310–5311; i) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hirama, *Chem. Commun.* **1998**, 1041–1042; j) J. D. Rainier, S. P. Allwein, J. M. Cox, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 231–234; k) siehe auch Lit. [17b].
- [77] J. S. Clark, O. Hamelin, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 380–382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 372–374.
- [78] M. A. Leeuwenburgh, C. Kulkarni, H. S. Overkleft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett* **1999**, 1945–1947.
- [79] a) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565–1566; b) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, E. W. Yue, A. Nadin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335–10336.
- [80] P. Kapferer, F. Sarabia, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 645–656.
- [81] a) U. K. Pandit, H. S. Overkleft, B. C. Borer, H. Bieräugel, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 959–968; b) R. Martin, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 93–95; c) J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Synthesis* **1999**, 138–144; d) C. M. Huwe, S. Blechert, *Synthesis* **1997**, 61–67; e) H. S. Overkleft, P. Bruggeman, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3869–3872; f) H. S. Overkleft, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 547–550.
- [82] a) L. Hyldolft, C. S. Poulsen, R. Madsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2101–2102; b) M. Seepersaud, Y. Al-Abed, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1463–1465; c) O. Sellier, P. van de Weghe, J. Eustache, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5859–5860; d) C. S. Callam, T. L. Lowary, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 167–169; e) O. Sellier, P. van de Weghe, D. Le Nouen, C. Strehler, J. Eustache, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 853–856; f) F. E. Ziegler, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7920–7930; g) H. Ovaa, J. D. C. Codée, B. Lastdrager, H. S. Overkleft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5063–5066.
- [83] Weitere Anwendungen der Metathese auf Kohlenhydratderivate: a) J. C. Y. Wong, P. Lacombe, C. F. Sturino, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8751–8754; b) P. Hadwiger, A. E. Stütz, *Synlett* **1999**, 1787–1789; c) B. Schmidt, H. Wildemann, *Synlett* **1999**, 1591–1593; d) B. Schmidt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2627–2637; e) S. C. Schürer, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1999**, 1203–1204; f) O. Dirat, T. Vidal, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4801–4802; g) A. Kirschning, G.-W. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4665–4668; h) D. J. Holt, W. D. Barker, P. R. Jenkins, J. Panda, S. Ghosh, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 482–493; i) R. Roy, R. Dominique, S. K. Das, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5408–5412; j) K. C. Nicolaou, R. M. Rodriguez, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1975–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1874–1876; k) P. A. V. van Hooft, M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleft, G. A. van der Marel, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6061–6064; l) H. El Sukkari, J.-P. Gesson, B. Renoux, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4043–4046; m) H. Ovaa, M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3025–3028; n) G. Descotes, J. Ramza, J.-M. Basset, S. Pagano, E. Gentil, J. Banoub, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10903–10920; o) M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett* **1997**, 1263–1264; p) aktuelle Übersicht: R. Roy, S. K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, 519–529.
- [84] H. Ovaa, J. D. C. Codée, B. Lastdrager, H. S. Overkleft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7987–7990.
- [85] Übersicht: M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 133–154.
- [86] Typische Beispiele: a) A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388–12389; b) R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2628–2630; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518–2520; c) A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, P. A. Procopiou, *Chem. Commun.* **1997**, 1375–1376; d) K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10603–10614; e) A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020–1022; f) M. Mori, T. Kitamura, N. Sakakibara, Y. Sato, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 543–545; g) M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082–6083; h) A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8155–8167; i) R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1999**, 237–238; j) J. A. Smulik, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1788–1792.
- [87] A. Kinoshita, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356–8357.
- [88] A. Fürstner, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1738–1742.
- [89] a) Siehe Lit. [15]; b) D. Bourgeois, A. Pancrazi, L. Ricard, J. Prunet, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 742–744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 725–728; c) M. T. Crimmins, K. E. Emmitt, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2029–2032; d) M. Quitschalle, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7765–7768; e) M. Delgado, J. D. Martin, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4798–4816; f) K. Gerlach, M. Quitschalle, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3553–3556; g) L. A. Paquette, J. Méndez-Andino, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4301–4304; h) S. D. Edwards, T. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4267–4270; i) J. D. White, P. Hrnčiar, A. F. T. Yokochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7359–7360; j) B. E. Fink, P. R. Kym, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334–4344; k) M. Stefinovic, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2808–2809; l) M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7548–7549; m) D. Joe, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8635–8638; n) R. J. Linderman, J. Siedlecki, S. A. O'Neill, H. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6919–6920; o) A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiou, *Chem. Commun.* **1996**, 2231–2232; p) S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108–2109; q) S. F. Martin, A. S. Wagman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1169–1170; r) N. Diedrichs, B. Westermann, *Synlett* **1999**, 1127–1129; s) C. E. Grossmith, F. Senia, J. Wagner, *Synlett* **1999**, 1660–1662; t) C. A. Tarling, A. B. Holmes, R. E. Markwell, N. D. Pearson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1695–1701; u) L. A. Paquette, J. Tae, M. P. Arrington, A. H. Sadoun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2742–2748; v) S. J. Bamford, K. Goubitz, H. L. van Lingen, T. Luker, H. Schenk, H. Hiemstra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 345–351.
- [90] A. Fürstner, T. Müller, *Synlett* **1997**, 1010–1012.
- [91] Nachfolgearbeiten: S. C. Cho, P. H. Dussault, A. D. Liseć, E. C. Jensen, K. W. Nickerson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 193–196.
- [92] Umfassender Überblick: K. C. Nicolaou, N. P. King, Y. He, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 73–104.

- [93] Führende Arbeiten zu Epothilonsynthesen unter Nutzung von RCM-Reaktionen: a) D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073–10092; b) K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960–7973; c) D. Schinzer, A. Bauer, O. M. Böhm, A. Limberg, M. Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483–2491; d) S. A. May, P. A. Grieco, *Chem. Commun.* **1998**, 1597–1598; e) siehe Lit. [67].
- [94] a) S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 691–694; b) J. D. Winkler, J. E. Stelmach, J. Axt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4317–4318; c) B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3191–3194; d) E. Magnier, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 837–840; e) J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, A. J. Culshaw, F. A. Heupel, V. Lee, D. R. Spring, R. C. Whitehead, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154–3161.
- [95] S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866–867.
- [96] a) A. Fürstner, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7814–7821; b) A. Fürstner, T. Müller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 424–425; c) C. W. Lehmann, A. Fürstner, T. Müller, *Z. Kristallogr.* **2000**, *215*, 114–117.
- [97] A. Fürstner, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 37–72.
- [98] a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943; b) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803.
- [99] a) A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817–2825; b) A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2944–2945.
- [100] a) S. H. Kim, I. Figueroa, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2601–2604; b) während der Arbeit an diesem Manuskript wurde eine weitere, konzeptionell verwandte Synthese veröffentlicht, die denselben Baustein in enantiomerenreiner Form liefert: S. J. Bamford, T. Luker, W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1157–1160.
- [101] A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361–2366.
- [102] P. E. Harrington, M. A. Tius, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 649–651.
- [103] A. B. Smith, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423–7424.
- [104] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275–8280.
- [105] L. M. Martin Cabrejas, S. Rohrbach, D. Wagner, J. Kallen, G. Zenke, J. Wagner, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2595–2599; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2443–2446.
- [106] M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5653–5660.
- [107] a) T. Nishioka, Y. Iwabuchi, H. Irie, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5597–5600; b) D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 123–125.
- [108] a) Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Houri, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofleira, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302–10316; b) A. F. Houri, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943–2944.
- [109] a) A. Fürstner, G. Seidel, N. Kindler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215–8230; b) A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005–7008.
- [110] K. Arakawa, T. Eguchi, K. Kakinuma, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4741–4745.
- [111] V. P. Kamat, H. Hagiwara, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2253–2254.
- [112] Weitere Makrocyclensynthesen: a) O. Irie, K. Samizu, J. R. Henry, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 587–595; b) W. P. D. Goldring, A. S. Hodder, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4955–4958; c) T. Hoshi, H. Yasuda, T. Sanji, H. Sakurai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 821–827; d) M. Pitarch, V. McKee, M. Nieuwenhuyzen, M. A. McKervey, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 946–951; e) A. S. Ripka, R. S. Bohacek, D. H. Rich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 357–360; f) M. Delgado, J. D. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8387–8390; g) M. J. Marsella, H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1147–1150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1101–1103; h) U. Kazmaier, S. Maier, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1763–1766; i) K. Nakashima, R. Ito, M. Sono, M. Tori, *Heterocycles* **2000**, *53*, 301–314; j) L. A. Paquette, F. Fabris, J. Tae, J. C. Gallucci, J. E. Hofferberth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3391–3398.
- [113] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [114] Diskussion strategischer Ziele: A. Fürstner, *Synlett* **1999**, 1523–1533.
- [115] a) A. K. Ghosh, J. Cappiello, D. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651–4654; b) A. K. Ghosh, K. A. Hussain, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1881–1884; c) O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, P. Lesot, J. Courtieu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3197–3207; d) A. K. Ghosh, C. Liu, *Chem. Commun.* **1999**, 1743–1744; e) P. Wipf, W. S. Weiner, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5321–5324; f) J. D. Winkler, J. M. Holland, J. Kasperek, P. H. Axelsen, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8199–8214; g) J. Cossy, D. Bauer, V. Bellostas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4187–4188.
- [116] a) B. Mohr, M. Weck, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1365–1367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1308–1310; b) M. Weck, B. Mohr, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5463–5471.
- [117] a) C. Dietrich-Buchecker, G. Rapenne, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **1997**, 2053–2054; b) G. Rapenne, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 994–1001.
- [118] a) T. J. Kidd, D. A. Leigh, A. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1599–1600; b) D. G. Hamilton, N. Feeder, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *New J. Chem.* **1998**, 1019–1021.
- [119] a) A. M. Martin-Alvarez, F. Hampel, A. M. Arif, J. A. Gladysz, *Organometallics* **1999**, *18*, 955–957; b) ein ähnliches Beispiel: P. L. Ng, J. N. Lambert, *Synlett* **1999**, 1749–1750.
- [120] a) P. Evans, R. Grigg, M. I. Ramzan, V. Sridharan, M. York, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3021–3024; b) ein verwandtes System: R. Grigg, V. Sridharan, M. York, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4139–4142.
- [121] a) M. Bassindale, P. Hamley, A. Leitner, J. P. A. Harrity, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3247–3250; b) weitere Beispiele: C. Baylon, M.-P. Heck, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3354–3360; c) D. J. Wallace, C. J. Cowden, D. J. Kennedy, M. S. Ashwood, I. F. Cottrell, U. H. Dolling, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2027–2029.
- [122] M. Lautens, G. Hughes, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 160–162; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 129–131.
- [123] Übersicht zur CM: S. E. Gibson, S. P. Keen, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 155–181.
- [124] Für neuere Anwendungen „nichtgesteuerter“ CM siehe: a) H. E. Blackwell, D. J. O’Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 58–71; b) O. Brümmer, A. Rückert, S. Blechert, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441–446; c) D. J. O’Leary, H. E. Blackwell, R. A. Washenfelder, K. Miura, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1091–1094.
- [125] a) S. Chang, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4757–4760; b) T. R. Hoye, M. A. Promo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1429–1432; c) R. E. Taylor, F. C. Engelhardt, H. Yuan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1257–1260.
- [126] a) J. H. Cassidy, S. P. Marsden, G. Stemp, *Synlett* **1997**, 1411–1413; b) C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7861–7864.
- [127] P. A. Evans, V. S. Murthy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768–6769.
- [128] a) J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343–2351; b) N. M. Heron, J. A. Adams, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6205–6206; c) M. S. Visser, N. M. Heron, M. T. Didiuk, J. F. Sagal, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4291–4298; d) J. A. Adams, J. G. Ford, P. J. Stamatos, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9690–9696.
- [129] C. W. Johannes, M. S. Visser, G. S. Weatherhead, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8340–8347.
- [130] a) W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634–6640; b) R. Stragies, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 169–170; c) O. Arjona, A. G. Csaky, M. C. Murcia, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9739–9741.
- [131] a) W. J. Zuercher, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291–4298; b) S.-H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073–1081.
- [132] a) T. D. Clark, K. Kobayashi, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 782–792; b) T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365.

- [133] H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3469–3472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3281–3284.
- [134] J. F. Reichwein, B. Wels, J. A. W. Kruijzer, C. Versluis, R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3906–3910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3684–3687.
- [135] Eine frühe Arbeit zur Versteifung von Peptidrückgraten durch RCM: S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606–9614.
- [136] I. Ojima, S. Chakravarty, T. Inoue, S. Lin, L. He, S. B. Horwitz, S. D. Kuduk, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4256–4261.
- [137] a) R. R. Schrock, D. N. Clark, J. Sancho, J. H. Wengrovius, S. M. Rocklage, S. F. Pedersen, *Organometallics* **1982**, *1*, 1645–1651; b) J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, *3*, 1563–1573; c) R. R. Schrock, *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177–3195.
- [138] Dieser Mechanismus der Alkinmetathese über Alkylidin- und Metallacyclobutadienkomplexe wurde ursprünglich von Katz vorgeschlagen: T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594. Bestätigt wurde diese Hypothese durch die ersten Alkinmetathesen mit definierten Metallalkylidinkatalysatoren sowie durch Isolierung von Metallacyclobutenen: J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932–3934.
- [139] a) A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786–787; b) A. Mortreux, N. Dy, M. Blanchard, *J. Mol. Catal.* **1975**, *1*, 101–109; c) J. A. K. Du Plessis, H. C. M. Vosloo, *J. Mol. Catal.* **1991**, *65*, 51–54; d) H. C. M. Vosloo, J. A. K. du Plessis, *J. Mol. Catal. A* **1998**, *133*, 205–211; e) A. Bencheick, M. Petit, A. Mortreux, F. Petit, *J. Mol. Catal.* **1982**, *15*, 93–101.
- [140] Optimierung: L. Kloppenburg, D. Song, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7973–7974.
- [141] a) K. Weiss, A. Michel, E.-M. Auth, U. H. F. Bunz, T. Mangel, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 522–525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 506–509; b) S. A. Krouse, R. R. Schrock, *Macromolecules* **1989**, *22*, 2569–2576; c) X.-P. Zhang, G. C. Bazan, *Macromolecules* **1994**, *27*, 4627–4628; d) L. Kloppenburg, D. Jones, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4194–4203; e) N. G. Pschirer, M. E. Vaughn, Y. B. Dong, H.-C. zur Loyer, U. H. F. Bunz, *Chem. Commun.* **2000**, 85–86.
- [142] a) N. G. Pschirer, U. H. F. Bunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2481–2484; b) N. Kaneta, T. Hirai, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 627–628; c) N. Kaneka, K. Hikichi, S. I. Asaka, M. Uemura, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 1055–1056; d) D. Villemain, P. Cadiot, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5139–5140.
- [143] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1758–1760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734–1736.
- [144] A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113.
- [145] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75–78.
- [146] N. G. Pschirer, W. Fu, R. D. Adams, U. H. F. Bunz, *Chem. Commun.* **2000**, 87–88.
- [147] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454.
- [148] Übersicht über Herstellung und stöchiometrische Reaktionen von **197** mit kleinen Molekülen: C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, 1777–1786.
- [149] W. P. D. Goldring, L. Weiler, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1471–1473.
- [150] A. Fürstner, A. Rumbo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608–2611.
- [151] A. Fürstner, K. Grela, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1292–1294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234–1236.
- [152] B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1–16.
- [153] a) B. M. Trost, M. Yanai, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294–5295; b) B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1130–1132; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1085–1087.
- [154] B. M. Trost, M. K. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1850–1852.
- [155] B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824–832.
- [156] a) N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics* **1996**, *15*, 901–903; b) N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049–6050.
- [157] a) A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305–8314; b) siehe auch: A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785–6786.
- [158] Kürzlich erschienenes Beispiel zur „Metathese“ von *syn*-periplanaren Bisdiazinen: K. Exner, G. Fischer, M. Lügan, H. Fritz, D. Hunkler, M. Keller, L. Knothe, H. Prinzbach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 787–806.
- [159] Jüngste Beispiele zur Metathese von Allenen: M. Ahmed, T. Arnauld, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, P. A. Procopiou, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 551–553.
- [160] Pionierleistungen: a) R. L. Zuckerman, S. W. Krska, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 751–761; b) G. K. Cantrell, T. Y. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8035–8042; c) G. K. Cantrell, T. Y. Meyer, *Organometallics* **1997**, *16*, 5381–5383.
- [161] Kürzlich erschien ein Highlight zur Synthese von mittleren Ringen durch RCM: M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153–2157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077.