

Synthesemethoden

Metathesereaktionen in der Totalsynthese

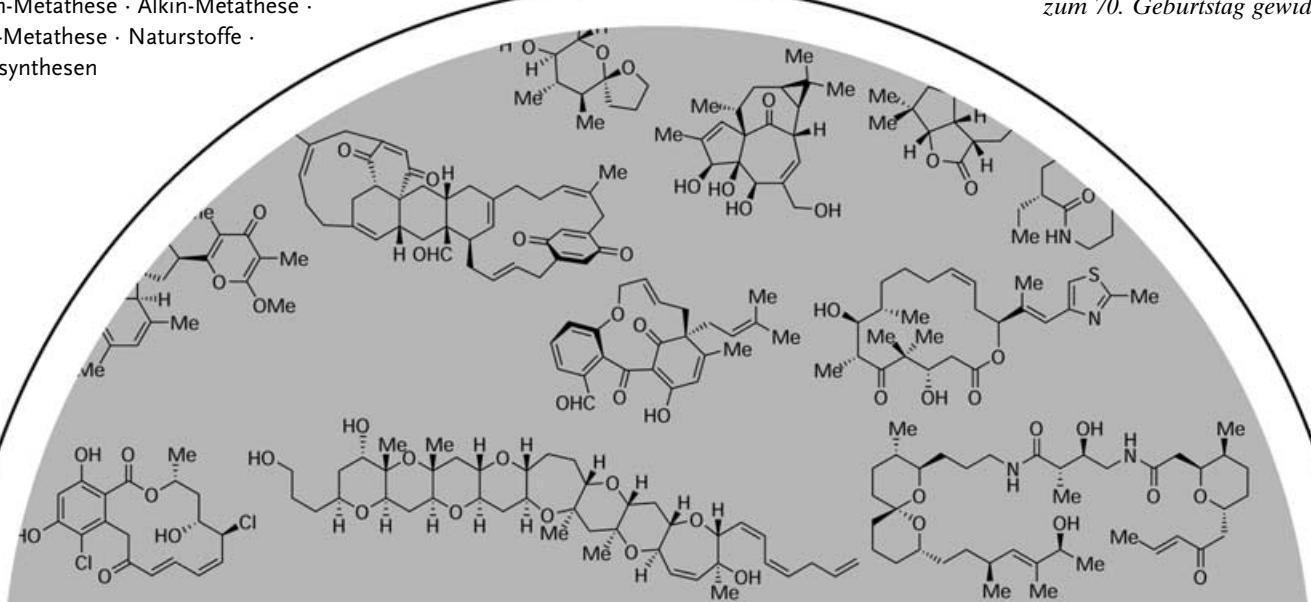
K. C. Nicolaou,* Paul G. Bulger und David Sarlah

Stichwörter:

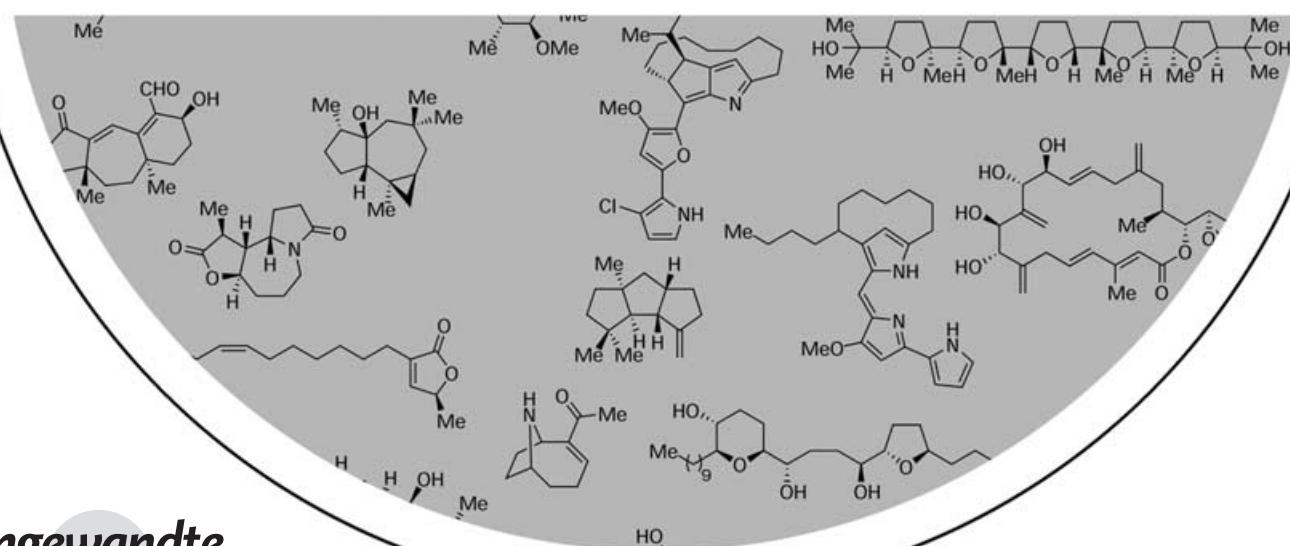
Alken-Metathese · Alkin-Metathese ·

Enin-Metathese · Naturstoffe ·

Totalsynthesen

Professor Thomas J. Katz
zum 70. Geburtstag gewidmet

METATHESE

**Angewandte**
Chemie

Mit Ausnahme der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen hatte im vergangenen Vierteljahrhundert keine Reaktionsklasse einen derart weitreichenden Einfluss auf die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung und die Totalsynthese wie die Metathesereaktionen von Olefinen, Eninen, und Alkinen. In diesem Aufsatz präsentieren wir Glanzlichter aus einer Reihe ausgewählter Totalsynthesen, in denen diese eleganten und effizienten Reaktionen entscheidend zum Erfolg beigetragen haben. Schon an ihrer kurzen, aber beeindruckenden Geschichte kann man ablesen, dass die Bedeutung dieser Reaktionen für die chemische Synthese weiter zunehmen wird.

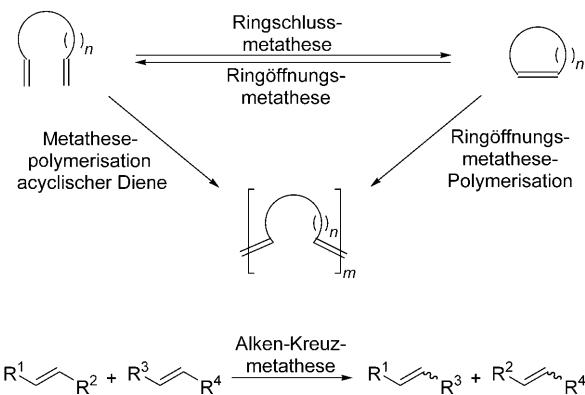
Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4565
2. Alken-Metathese	4567
3. Enin-Metathese	4585
4. Alkin-Metathese	4591
5. Zusammenfassung und Ausblick	4594

1. Einleitung

Seit dem Beginn der organischen Synthese mit Wöhlers Harnstoffsynthese im Jahre 1828 waren Fortschritte auf diesem Gebiet stets eng mit unserer Fähigkeit verbunden, durch die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen entsprechende Kohlenstoffgerüste zu erzeugen. Die Grignard-,^[1] die Diels-Alder-^[2] und die Wittig-Reaktion^[3] sind drei der bekanntesten dieser Prozesse, die das Bild der heutigen chemischen Synthese entscheidend geprägt haben. Im letzten Vierteljahrhundert sind zwei weitere Reaktionsgruppen in Konkurrenz zu diesen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsprozessen getreten: die palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen und die als Metathesereaktionen bezeichneten Prozesse. Die Totalsynthese gilt als strenger Test für das Potenzial einer bestimmten Reaktion. Eine genaue Betrachtung wichtiger Anwendungen zeigt nicht nur ihre Anwendungsbreite in der chemischen Synthese auf, sondern sie verdeutlicht auch den Stellenwert der Reaktion innerhalb des Gebiets und regt so künftige Verbesserungen und neue Anwendungen an. In dem Aufsatz über „Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen in der Totalsynthese“^[4] wurde eine solche kritische Analyse vorgenommen. Das Anliegen dieses Aufsatzes ist es, gleichermaßen für Alken-, Enin- und Alkin-Metathesereaktionen zu verfahren.^[5]

Die Alken-Metathese in all ihren unterschiedlichen Erscheinungsformen (Schema 1) hat die organische Synthesechemie in den vergangenen 15 Jahren mehr beeinflusst als jede andere Methode.^[6] Diese Reaktionen sind erstaunlich vielseitig, da die gleichen Katalysator- oder Initiatorsysteme – je nach Substraten und Bedingungen – unterschiedliche Reaktionen unterstützen können. Die faszinierende Geschichte der Alken-Metathese beginnt mit ihrer eher zufälligen Entdeckung vor etwa 50 Jahren und reicht bis zu Design und Anwendung der heute verfügbaren Initiatoren.^[7] In zwei Jahrzehnten umfassender – gemeinschaftlicher wie konkurrierender – Forschung und angeregter Diskussionen durch zahlreiche Gruppen wurden die Reaktionsmechanismen aufgeklärt. Der allgemein anerkannte Mechanismus der Alken-Metathese wurde 1971 von Hérisson und Chauvin vorgeschlagen^[8] und im Folgenden durch Experimente der Gruppen von Casey,^[9] Katz^[10] und Grubbs entscheidend ge-



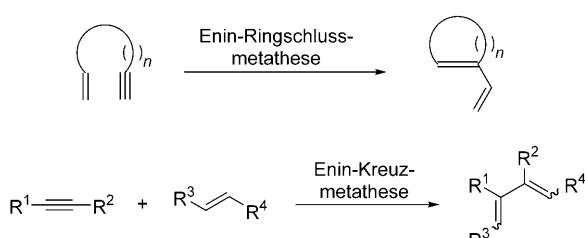
Schema 1. Die wichtigsten Alken-Metathesereaktionen in der organischen Synthese.

stützt.^[11] Dabei geht man davon aus, dass Metallcarben-Zwischenstufen die Schlüsselspezies im Katalyzyklus sind. Ein entscheidender Schritt hin zur praktischen Anwendung gelang Katz und Mitarbeitern im Jahre 1976 mit der Entwicklung wohldefinierter Wolframcarben-Einkomponenten-initiatoren (beispielsweise $[\text{Ph}_2\text{C}=\text{W}(\text{CO})_5]$), die Alken-Metathesen ohne den Zusatz von Coaktivatoren auslösen können.^[12,13] Diese Entdeckung leitete die Ära des rationalen Katalysatordesigns ein, und nach weiteren Verbesserungen ist die Alken-Metathese heute eine der leistungsfähigsten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsmethoden.

Die Alken-Metathese ist die mit Abstand am häufigsten angewendete Metathesereaktion, die Entdeckung und Entwicklung einer Reihe von verwandten Prozessen hat jedoch

[*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. P. G. Bulger, D. Sarlah
Department of Chemistry
and The Skaggs Institute for Chemical Biology
The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2469
E-mail: kcn@scripps.edu
und
Department of Chemistry and Biochemistry
University of California San Diego
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

die Substratspanne in den vergangenen Jahren vergrößert. Eine wichtige Variante ist die Enin-Metathese, bei der sich ein Alken und ein Alkin unter Bildung eines 1,3-Diensystems vereinigen (Schema 2).^[14] Anders als die entsprechenden



Schema 2. Enin-Metathesereaktionen in der organischen Synthese.

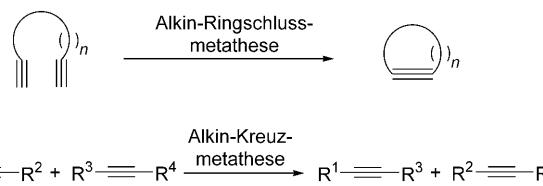
Alken-Metathesen sind Enin-Metathesen vollkommen atomökonomisch (denn es werden keine Olefine als Nebenprodukte freigesetzt).^[15] Somit werden sie nicht durch entropische Faktoren angetrieben, sondern durch enthalpische, allen voran durch die Stabilität des entstehenden konjuguierten Diensystems. Ein weiterer Unterschied liegt darin, dass die Enin-Metathese mehreren, voneinander unabhängigen Mechanismen folgen kann, auch wenn das Produkt (in der Regel) dasselbe ist: Der Reaktionsverlauf hängt davon ab, ob Metallcarbenspezies oder niedervalente Übergangsmetallkomplexe den Prozess steuern. Die Enin-Metathese wurde von Katz und seiner Gruppe entdeckt. Sie beschrieben 1985 die ersten Beispiele für derartige Prozesse mit katalytischen Mengen an Wolfram-Fischer-Carbenkomplexen^[16] und schlugen den derzeit anerkannten Mechanismus für diese Reaktion vor: eine Sequenz aus [2+2]-Cycloaddition und Cycloreversion, die Metallcarbenspezies einbezieht und deutliche Ähnlichkeiten zum Mechanismus der Alken-Metathese aufweist. Im Anschluss daran beschrieb die Gruppe um Trost die Cycloisomerisierung von 1,n-Enin-Systemen in Gegenwart von Palladium(II)-Komplexen unter Bildung von 1,3-Dien-Systemen, die formal als das Ergebnis einer Enin-Ringschluss-metathese zu verstehen sind; die Reaktionsmechanismen verliefen jedoch nicht über Carbenoide.^[17] Dieser Umsetzungstyp ist eine wichtige Untergruppe einer größeren Klasse übergangsmetallvermittelter Reaktionen.^[18–20] Die Umwandlung kann auch durch Komplexe einer Reihe weiterer später



K. C. Nicolaou wurde in Zypern geboren und absolvierte seine Ausbildung in den USA. Gegenwärtig hält er den Vorsitz des Fachbereichs Chemie am Scripps Research Institute in La Jolla, Kalifornien, hat dort den Darlene Shiley-Lehrstuhl für Chemie und die Aline W. und L. S. Skaggs-Professur für Chemische Biologie inne und ist außerdem Professor für Chemie an der University of California, San Diego. Sein Beitrag zur Chemie lässt sich an einer Vielzahl von Publikationen ablesen, und sein Engagement in der Lehre spiegelt sich in der Betreuung von hunderten von Doktoranden und Postdocs wider.

Übergangsmetalle, etwa Ruthenium,^[21] Iridium^[22] oder Platin bewirkt werden.^[23] Trotzdem sind Metallcarben-vermittelte Reaktionen bezüglich der Anwendungsbreite und -häufigkeit führend unter den Enin-Metatheseprozessen.

Vor kurzem hat sich die Alkin-Metathese neben der Alken-Metathese als wertvolle Ergänzung im Instrumentarium der Synthesechemiker etabliert.^[24] Im Unterschied zur Enin-Metathese ist die Alkin-Metathese streng analog zur Alken-Metathese, denn zwischen zwei Alkin-Einheiten werden Alkylidingruppen ausgetauscht (Schema 3). Sowohl



Schema 3. Alkin-Metathesereaktionen in der organischen Synthese.

inter- als auch intramolekulare Alkin-Metathesen sind möglich, die Anwendung dieser Prozesse in der Totalsynthese steckt jedoch noch in den Kinderschuhen. Die ersten homogenkatalysierten Alkin-Metathesen wurden 1974 von Moretoux und Blanchard beschrieben;^[25,26] weniger als ein Jahr später lieferten Katz und McGinnis ein Mechanismusmodell (das analog zum Mechanismus von Chauvin eine Reihe von Metallcarbin- und Metallacyclobutadien-Zwischenstufen als Kettenträger einbezieht).^[10] Ebenso wie bei der Alken-Metathese verging einige Zeit, bis die Bedeutung der Alkin-Metathese für die Synthese komplexer Moleküle erkannt wurde. Zuerst mussten neue Generationen praktischerer Katalysatorsysteme entwickelt werden, die unter milden Bedingungen effizient arbeiten und empfindliche funktionelle Gruppen tolerieren. Im vergangenen Jahrzehnt haben besonders die Gruppen von Bunz und Fürstner die Alkin-Metathesechemie durch wegweisende Arbeiten vorangebracht, unter anderem durch die Entwicklung praktischer und selektiver ringschließender und intermolekularer Alkin-(Kreuz-)Metathesen, die entsprechende Alken-Metathesen oft ergänzen.

In diesem Aufsatz stellen wir eine Reihe von Totalsynthesen vor, in denen eine oder mehrere dieser übergangsme-



Paul G. Bulger wurde 1978 in London geboren. Er erwarb den Masterabschluss im Jahr 2000 an der University of Oxford unter der Anleitung von Dr. Mark G. Moloney. Im Jahre 2003 promovierte er in Chemie bei Sir Jack E. Baldwin, ebenfalls Oxford, und wechselte anschließend als Postdoc zu Prof. K. C. Nicolaou an das Scripps Research Institute. Seine Forschungsinteressen umfassen die Aufklärung von Reaktionsmechanismen, die Synthese komplexer Naturstoffe und die chemische Biologie.

tallkatalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungsmethoden auftreten. Damit wollen wir das Potenzial derartiger Reaktionen in der chemischen Synthese unterstreichen.^[27]

2. Alken-Metathese

Die Alken-Metathese ist die am häufigsten verwendete Metathesereaktion zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung. In der Totalsynthese haben primär die Alken-Ringschlussmetathese, in neuerer Zeit auch die Alken-Kreuzmetathese, eine weite Verbreitung gefunden. Dass die Alken-Metathese einfallsreiche Lösungen in vielen verzwickten Situationen anbieten kann, ist hauptsächlich dem Einsatz von heute leicht zugänglichen Katalysatorsystemen zu verdanken, die eine hohe Aktivität mit ausgezeichneter Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen verbinden. Drei häufig verwendete (und kommerziell verfügbare) Katalysatoren sind in Abbildung 1 wiedergegeben. Der Molybdänkatalysator

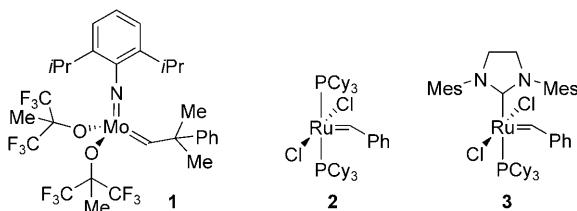


Abbildung 1. Häufig verwendete Initiatoren (Katalysatoren) der Alken-Metathese.

tor **1**, den die Gruppe um Schrock 1990 einführte,^[28] repräsentiert den ersten großen Fortschritt im Katalysatordesign seit den Wolframcarbenen von Katz und Mitarbeitern.^[12] Katalysator **1** zeigt mit einer großen Vielfalt von Alkensubstraten eine hervorragende Metatheseaktivität; besonders nützlich ist er beim Aufbau sterisch gehinderter Systeme.^[29] Der einzige nennenswerte Nachteil von Katalysator **1** ergibt sich aus der Elektrophilie des Übergangsmetallzentrums in der hohen Oxidationsstufe: Er ist hoch empfindlich gegen Sauerstoff, Feuchtigkeit sowie bestimmte polare oder protische funktionellen Gruppen.^[30] Grubbs und Mitarbeiter führten daraufhin Ruthenium-Carbenkomplexe ein,^[31] aus denen zunächst die optimierten Katalysatoren **2**^[32] als allgemeine

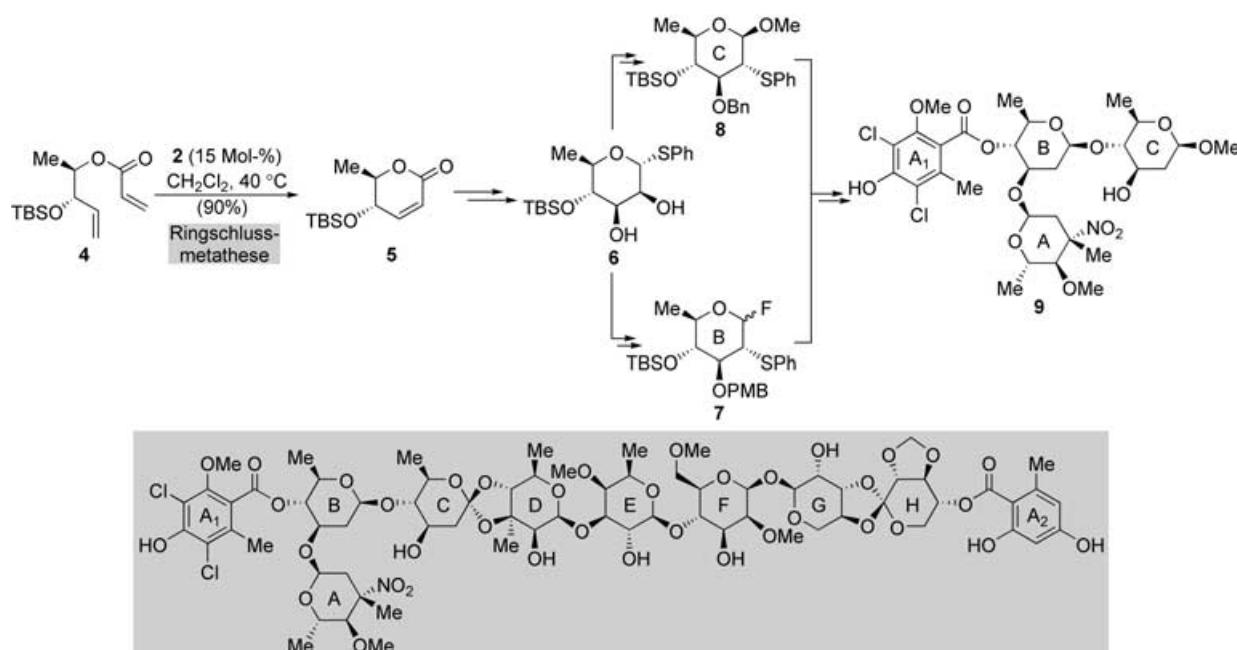


David Sarlah, geboren 1983 in Celje (Slowenien), studiert an der Fakultät für Chemie und chemische Technologie an der Universität Ljubljana. Seit 2001 forscht er als Assistent im Labor für Organische und Medizinische Chemie am National Institute of Chemistry (Slowenien) unter der Anleitung von Dr. B. Mohar über asymmetrische Katalyse. Er war im Jahr 2004 in der Gruppe von Prof. K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute an der Totalsynthese von Azaspiracid beteiligt.

und praktische Metathesekatalysatoren hervorgingen. Diese Grubbs-Initiatoren der ersten Generation (**2**) waren weniger aktiv als die Molybdänkatalysatoren von Schrock, dafür aber erheblich toleranter gegenüber funktionellen Gruppen. Daher eröffneten sie neue Perspektiven, insbesondere für die Totalsynthese komplexer Verbindungen und Naturstoffe. Die Katalysatorentwicklung hat sich in letzter Zeit vornehmlich auf das Abstimmen der Katalysatorreakтивität durch Modifikation der zusätzlichen Liganden am Rutheniumzentrum konzentriert. Wie mehrere Arbeitsgruppen unabhängig voneinander berichteten,^[34,35] erhöht besonders der Austausch eines der Phosphanliganden in **2** gegen einen N-heterocyclischen Carbenliganden^[33] die katalytische Aktivität, thermische Stabilität und die Toleranz des Komplexes gegenüber funktionellen Gruppen. Der Katalysator **3** der zweiten Generation vermittelt Metathesen mit besonders hoher Aktivität, die in einigen Fällen sogar derjenigen des Schrock-Katalysators **1** nahe kommt, sowie mit einem einzigartigen Reaktivitätsmuster, das seine Vorgänger **1** und **2** bestens ergänzt.^[36] Trotz dieser Fortschritte geht die Suche nach noch effizienteren und selektiveren Metathesekatalysatoren unvermindert weiter.^[37] Es sollte erwähnt werden, dass die in Metathesen eingesetzten Komplexe genau genommen eher „Initiatoren“ als „Katalysatoren“ sind, da sie im Allgemeinen nach der Reaktion nicht unverändert zurückgewonnen werden können. Trotzdem ist die Verwendung des Begriffes „Katalysator“ in der Literatur zur Metathese derart häufig anzutreffen, dass wir in diesem Aufsatz beide Beschreibungen nebeneinander verwenden. Wir sollten uns jedoch dieses laxen Umgangs mit der Terminologie bewusst sein.

2.1. Die Alken-Ringschlussmetathese

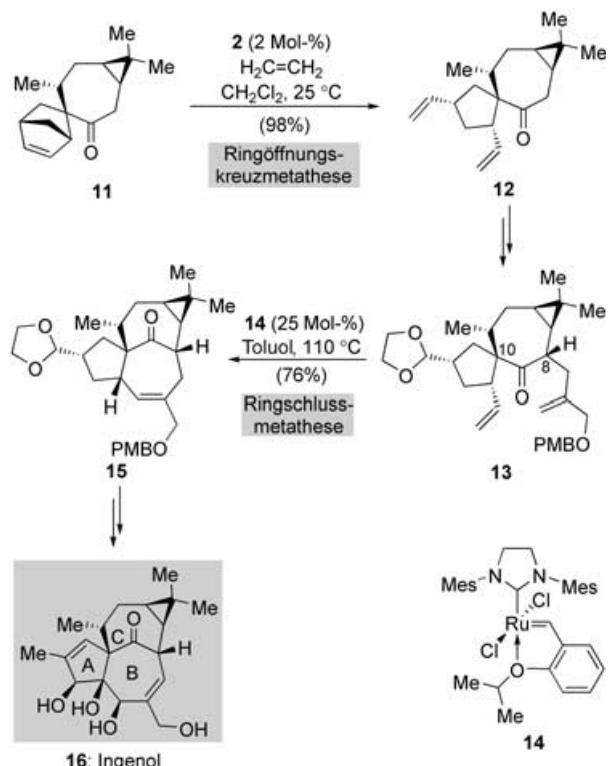
Die Alken-Ringschlussmetathese hat sich zu einer der wirksamsten und zuverlässigsten Methoden für die Ringbildung entwickelt. Die Grenzen dieses Verfahrens werden ständig erweitert, und schon jetzt ist eine nahezu uneingeschränkte Vielfalt an Systemen zugänglich, seien sie normal, mittelgroß oder groß, carbocyclisch oder heterocyclisch.^[38] Alken-Ringschlussmetathese werden heute routinemäßig in mehrstufigen Synthesen angewendet, bei denen die komplexe Struktur des Zielmoleküls den Metatheseschritt kaum mehr erahnen lässt. Zu diesen Fällen zählen die von unserer Gruppe beschriebenen frühen Untersuchungen zur Synthese des Oligosaccharid-Antibiotikums Everninomicin 13,384-1 (**10**, Schema 4).^[39] Um die Synthese konvergenter zu gestalten, sollten der B-Ring- und C-Ring-Kohlenhydratbaustein aus einer gemeinsamen Zwischenstufe hergestellt werden. Betrachtet man das Funktionalitätenmuster dieser Einheiten im Produkt **10**, so ist nicht zu erkennen, an welcher Stelle die Metathese stattgefunden haben könnte, doch eine retrosynthetische Analyse verrät, dass sowohl **7** (B-Ring) als auch **8** (C-Ring) einfach aus **6** hergestellt werden können, das wiederum von der α,β -ungesättigten Zwischenstufe **5** abgeleitet ist. Mit dem Zurückführen auf diese Struktur wird die Verbindung der Ringsysteme mit der Metathese offensichtlich. Und die Metathesestrategie erwies sich letztlich als sehr



Schema 4. Ringschlussmetathese bei der Bildung der B- und C-Ring-Kohlenhydrate des Modellsystems **9** für die A₁B(A)C-Teilstruktur von Everninomicin (Nicolaou et al., 1998).^[39]

wirkungsvoll, denn das gesamte tetracyclische A₁B(A)C-Ringsystem (Verbindung **9**) der Zielverbindung **10** wurde durch die Alken-Ringschlussmetathese des α,ω -Diens **4** in Gegenwart des Grubbs-Rutheniumkatalysators **2** der ersten Generation aufgebaut (15 Mol-%, CH₂Cl₂, Rückfluss, 90 % Ausbeute).^[40] Heutzutage wäre diese Ringschlussreaktion alles andere als bahnbrechend, aber in dieser Situation eröffnete der Einsatz der Metathese einen besonders kurzen Weg zu dem komplexen Naturstoff, dessen gleichermaßen effiziente Synthese mit anderen Methoden schwierig gewesen wäre.^[41]

Wood und Mitarbeiter vertrauten vor kurzem in ihrer Totalsynthese von Ingenol (**16**, Schema 5) in einer komplexen Situation auf eine Olefin-Metathese.^[42] Ingenol (**16**), die Stammverbindung einer großen Klasse von Ingenan-Diterpenen, hat Synthesechemiker über 20 Jahre lang fasziniert.^[43] Der Reiz dieses bemerkenswerten Naturstoffs beruht teilweise auf seiner vielversprechenden biologischen Aktivität,^[44] aber auch auf seiner hoch oxidierten polycyclischen Molekülstruktur, deren auffälligstes Merkmal die gespannte „Inside-outside“-(*trans*)-Konfiguration der Brückenkopffatome im bicyclischen BC-Ringsystem ist.^[45] So hat die stereo-selektive Synthese dieses Motivs zur Entwicklung einiger genialer Strategien geführt, während viele andere scheiterten.^[46,47] Die Gruppe um Wood legte die stereochemische Beziehung zwischen den Positionen C8 und C10 vor dem Aufbau des bicyclischen BC-Ringsystems fest, um dieses anschließend durch eine Ringschlussmetathese (**13** → **15**) fertigzustellen. In einer anschaulichen retrosynthetischen Analyse schlugen sie weiterhin vor, dass **13** seinerseits aus **12** hergestellt werden könnte, dem Produkt einer Ringöffnungs-kreuzmetathese des Norbornenderivats **11**. Sie entdeckten, dass die leicht verfügbare enantiomereneine Vorstufe **11** in

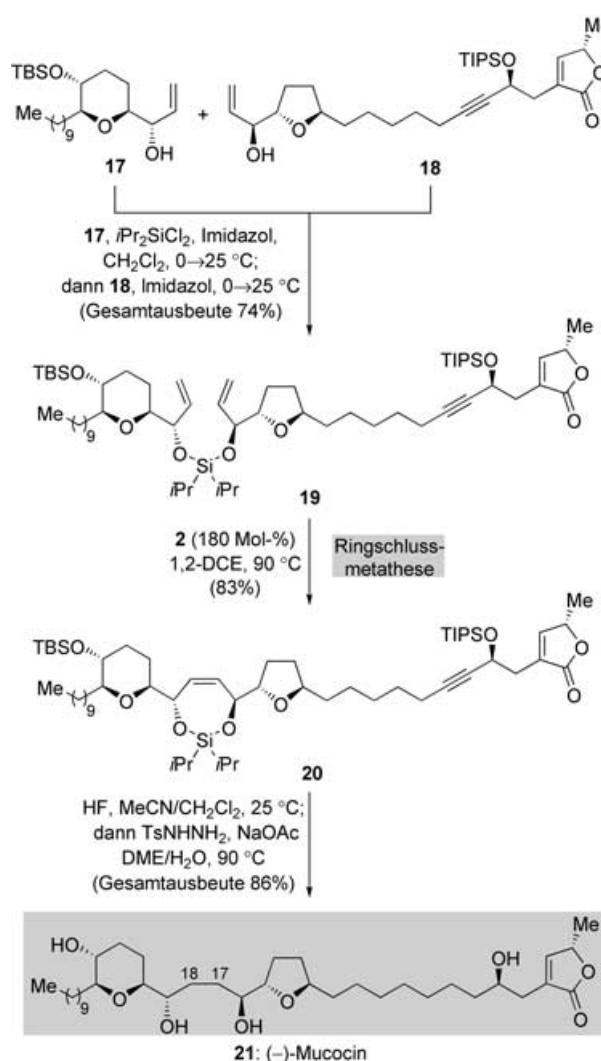


Schema 5. Ringöffnungskreuzmetathese und Ringschlussmetathese in der Totalsynthese von Ingenol (**16**) (Wood et al., 2004).^[42]

Gegenwart des Initiators **2** (2 Mol-%) unter Ethen (1 atm) in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur glatt eine Ringöffnung eingeht, die in nahezu quantitativer Ausbeute zum Dien **12** führt. Der alternative Metatheseweg, die ringöffnende Metathesepoly-

merisation der Vorstufe **11**, wurde effizient unterdrückt: einerseits durch Arbeiten in relativ hohen Verdünnung (ausgehend von 0.007 M **11**), andererseits durch einen großen Überschuss an Ethen (Gasatmosphäre).^[48] Nach der Umwandlung von Dien **12** in die Zwischenstufe **13** waren die Voraussetzungen für die entscheidende Ringschlussmetathese geschaffen. Obwohl Modelluntersuchungen die Durchführbarkeit verwandter Reaktionen bereits gezeigt hatten,^[49,50] war der Erfolg im vorliegenden komplexen Fall keineswegs selbstverständlich. Doch der gewünschte Ringschluss gelang mit dem neuen, phosphanfreien Katalysator **14** in guter Ausbeute (76%). Die Gruppen von Hoveyda^[51] und Blechert^[52] führten den Komplex **14** im Jahr 2000 unabhängig voneinander ein, der sich in Ringschlussmetathesen, besonders bei der Bildung trisubstituierter Alken-Systeme, als wertvolle Alternative zum Grubbs-Katalysator **3** der zweiten Generation erwies. Die Einführung des Cyclopentanrings A in die Cyclisierungsvorstufe **13** stellte sich als besonders wichtig für den Aufbau des gespannten BC-Ringsystems durch Ringschlussmetathese heraus: Die Gegenwart dieses Rings beeinflusst die Konformation der Vorstufe vermutlich dahingehend, dass die terminalen Doppelbindungen sich einander annähern, und begünstigt somit den Ringschluss.^[49] Der „untere“ Teil der cyclisierten Verbindung **15** erscheint zwar verglichen mit der Zielstruktur **16** relativ kahl, doch die im Metatheseschritt eingeführte trisubstituierte Allylalkohol-Funktionalität liefert eine ausreichende Grundlage für die erfolgreiche Umwandlung von **15** zu **16** in wenigen weiteren Schritten.^[53]

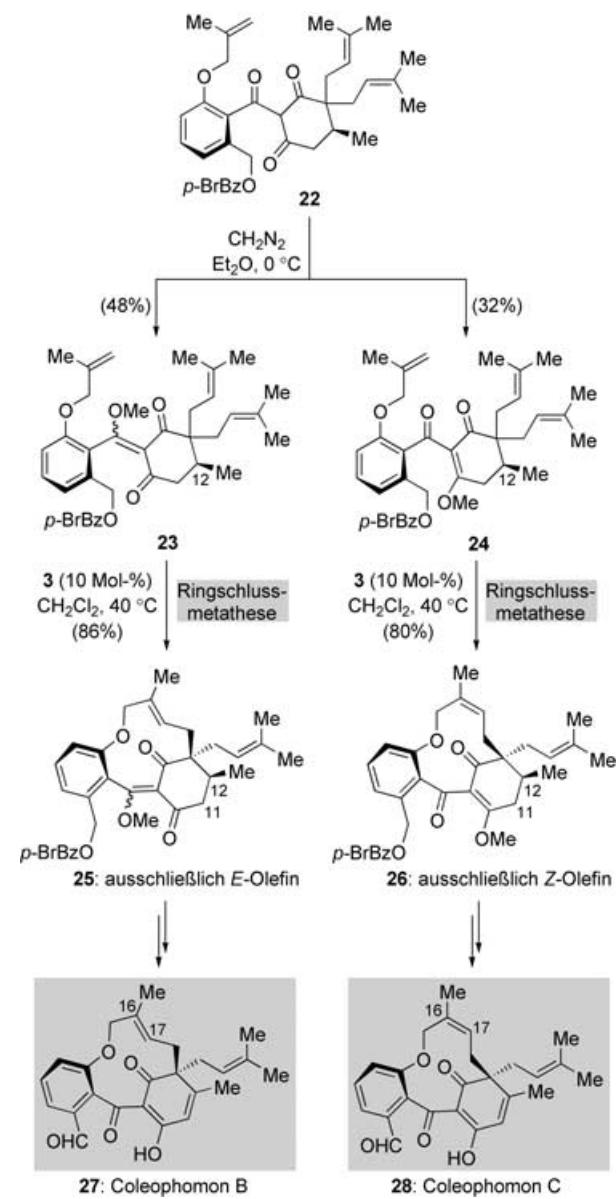
Eine interessante Entwicklung auf dem Gebiet der Alken-Metathese ist die von der Gruppe um Evans eingeführte Verwendung temporärer Siliciumbrücken in Ringschlussmetathesen, deren Nutzen am Beispiel der Totalsynthese des Tumortherapeutikums (–)-Mucocin (**21**, Schema 6) deutlich wird.^[54] Die Ringschlussmetathese scheint sich zum Aufbau aller drei Ringe der Zielverbindung **21** geradezu anzubieten, es wurde jedoch nur die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen C17 und C18 mit dieser Methode geknüpft. Obgleich es durchaus denkbar wäre, diese Bindung durch eine selektive Kreuzmetathese (siehe unten) zwischen den Vorstufen **17** und **18** herzustellen, ist auf den ersten Blick nicht ersichtlich, dass sie mit einer Ringschlussmetathese geknüpft werden kann. Der Kniff liegt in den sekundären Hydroxygruppen zu beiden Seiten der C17-C18-Bindung in der Zielverbindung. Wenn man also die Vorstufen **17** und **18** über diese Hydroxygruppen miteinander verknüpfen würde, so wäre die Bildung der C17-C18-Bindung nicht länger ein intermolekularer, sondern ein intramolekularer Prozess. Dies könnte der Reaktion nicht nur entropisch von Vorteil sein, sondern auch zu höheren Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten führen. Temporäre Siliciumbrücken haben sich in unzähligen Anwendungen als abspaltbare Linker bewährt,^[55] und der vorliegende Fall ist ein weiteres lehrreiches Beispiel.^[56,57] Wie in Schema 6 gezeigt, konnte das gemischte Dialkoxydilsilan einfach hergestellt werden, indem man den Allylalkohol **17** mit einem Überschuss an Diisopropyldichlorsilan zum entsprechenden Monoalkoxychlorosilan umsetzte, anschließend den Überschuss des Silylierungsmittels entfernte und den zweiten Allylalkohol **18** zugab. Die Cyc-



Schema 6. Eine temporäre Siliciumbrücke erleichtert eine Ringschlussmetathese in der enantioselektiven Totalsynthese von (–)-Mucocin (**21**) (Evans et al., 2003).^[54]

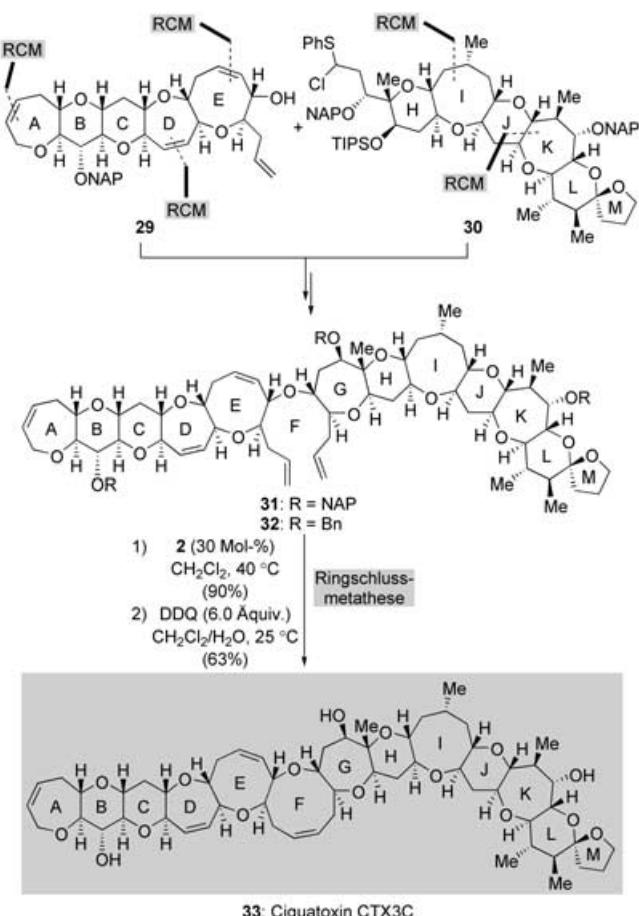
lisierung des siliciumverbrückten Diens **19**, die gleichzeitig eine Fragmentkupplung darstellt, gelang wie geplant in Gegenwart des Rutheniumcarbens **2** in siedendem 1,2-Dichlorethan. Der Komplex **2** ist in diesem Fall nicht als „Katalysator“ zu bezeichnen, da ein Überschuss (180 Mol-% bezüglich **19**, langsam über 34 h als Lösung in 1,2-Dichlorethan zugegeben) benötigt wurde, um die Reaktion abzuschließen. Diese Beobachtung war für die Gruppe wenig überraschend, da ihnen der Aufbau von *trans*-1,4-Silaketalen durch Ringschlussmetathese bereits zuvor oft Probleme bereitet hatte.^[58] Dennoch erhielten sie das cyclisierte (oder gekuppelte) Produkt **20** in guter Ausbeute (83%), ohne dass unerwünschte Konkurrenzreaktionen an der Alkin- oder der Butenolidgruppe auftraten. Nachdem sie beispielhaft ihre unterschiedlichen Zwecke erfüllt hatten, wurden die drei Silylgruppen von Verbindung **20** durch Einwirkung von Fluorwasserstoff abgespalten. Anschließend führte die chemoselektive Reduktion der Dreifach- und der C17-C18-Doppelbindung mit Diimid zum Produkt **21**.^[59,60]

In den letzten Jahren stieg auch das Interesse an Ringschlussmetathesen zur Bildung mittelgroßer Ringe.^[61] Zusätzlich zu den Schwierigkeiten, die beim Aufbau mittelgroßer Ringe mit jeder beliebigen Methode auftreten, stößt diese Anwendung auf einen weiteren komplizierenden Faktor: Die Ringspannung in mittelgroßen Cycloalkenen begünstigt reverse Metatheseprozesse wie die Ringöffnungsметathese oder die ringöffnende Metathesepolymerisation. Eine allgemeine Strategie, um dieses Problem zu umgehen, beruht darauf, eine (cyclische oder acyclische) Konformationseinschränkung in die Cyclisierungsvorstufe einzubauen, um dieser eine für den Ringschluss günstige Konformation aufzuzwingen (oder eine solche zumindest zu begünstigen). Dies wurde am Beispiel der Ingenol-Synthese oben beschrieben; einen weiteren derartigen Prozess nutzten wir in der Totalsynthese der Coleophomone B (**27**) und C (**28**, Schema 7).^[62] Diese beiden Verbindungen unterscheiden sich lediglich in der Konfiguration der Doppelbindung zwischen C16 und C17 in der *ansa*-Brücke. Zum Aufbau dieses Motivs erscheint eine Metathesestrategie besonders geeignet, bezüglich der Durchführbarkeit stellen sich jedoch zwei Schlüsselfragen: 1) Kann die Bildung eines trisubstituierten Alken-Systems durch Ringschlussmetathese in einem derart starren und gespannten Konstrukt wirklich gelingen? Und 2) wenn ja, wie wäre die Stereoselektivität des Prozesses? Dieser zweite, *a priori* kaum vorhersagbare Faktor war ausschlaggebend für die Synthese von **27** und **28**. Es zeigte sich, dass die beiden Isomere **27** und **28** durch die leichte Modifizierung einer gemeinsamen fortgeschrittenen Zwischenstufe in getrennten Metathesereaktionen rein erhalten werden konnten. Die letzten Schritte der Synthese dieser Naturstoffe sind in Schema 7 dargestellt. Nachdem mit dem Erreichen der Zwischenstufe **22** (die selbst ein schlechtes Metathesesubstrat ist) ein großer Teil der Syntheseroute zurückgelegt war, wurde die labile Tricarbonyleinheit durch die Umsetzung mit CH₂N₂ „geschützt“. Dieser nicht selektive Schritt führte zur Bildung von **23** und **24**, die sich nur in der Methylierungsstelle unterscheiden; dieses Ergebnis erwies sich als entscheidend für den Erfolg des gesamten Projekts. Bei der getrennten Umsetzung von **23** und **24** in Gegenwart von Katalysator **3** (10 Mol-%) in CH₂Cl₂ unter Rückfluss führten die gewünschten Metathesen in guten Ausbeuten zu den entsprechenden elfgliedrigen Cycloalkenen, die jeweils als einzige Stereoisomere entstanden. Bemerkenswerterweise führte die Cyclisierung von **23** ausschließlich zum *E*-Alken **25**, der Ringschluss von **24** lieferte ebenso ausschließlich das entsprechende *Z*-Isomer **26**. Die Metathesen verliefen außerdem hoch diastereoselektiv, da nur die Prenylgruppe in *cis*-Position zur vicinalen C12-Methylgruppe an den Ringschlussreaktionen teilnahm. Nachträglich betrachtet ist dieses Ergebnis plausibel, wenn man weiß, dass eine derart reagierende Konformation die verbleibende Prenylgruppe in *trans*-Stellung zur C12-Methylgruppe bringen würde, wodurch beide Gruppen die bevorzugte äquatoriale Konformation am Cyclohexanring einnehmen würden. Ein paar oberflächliche Modifikationen, etwa die Einführung der C11-C12-Doppelbindung und das Entfernen sämtlicher Schutzgruppen, führten von den Zwischenstufen **25** und **26** zu den Naturstoffen **27** bzw. **28**.^[63]



Schema 7. Stereoselektive Ringschlussmetathesen in der Totalsynthese der Coleophomone B (**27**) und C (**28**) (Nicolaou et al., 2002).^[62]

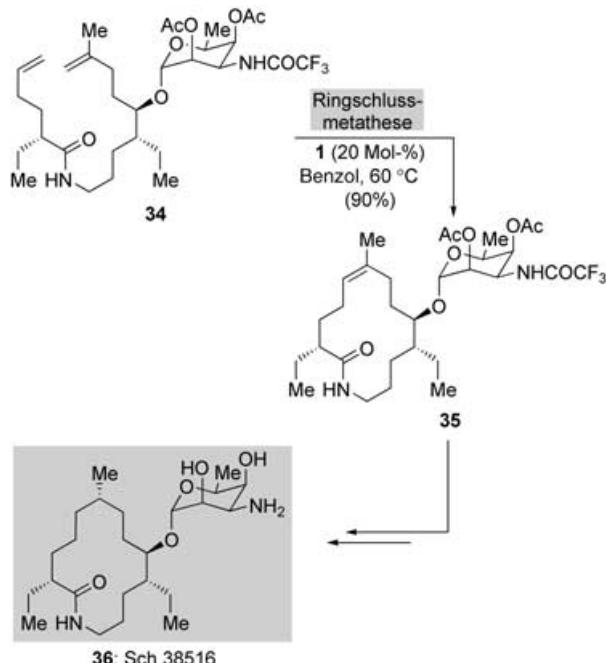
Nicht weniger als sechs Alken-Ringschlussmetathese-Schritte wurden von Hirama und Mitarbeitern in ihrer bahnbrechenden Totalsynthese von Ciguatoxin CTX3C (**33**, Schema 8) angewendet.^[64] Ihr konvergenter Ansatz für das Respekt einflößende polycyclische Gerüst dieses marinen Metaboliten sah die Synthese der beiden Fragmente **29** und **30** für die ABCDE- bzw. HIJKLM-Ringdomänen vor, die später vereinigt werden sollten; die beiden noch fehlenden Etherringe sollten anschließend gebildet werden. Bei dieser Synthese wurden die Alken-Ringschlussmetathesen mit ganz unterschiedlichen Zielsetzungen durchgeführt, nicht nur, um die Ringe A, D und E im Fragment **29** aufzubauen, sondern auch – vielleicht weniger offensichtlich – um die Ringe I und J im komplementären hexacyclischen Fragment **30** zu schließen. Nach der erfolgreichen Vereinigung von **29** und **30** gelangte man durch eine kurze Sequenz zur fortgeschrittenen



Schema 8. Ringschlussmetatheseschritte (RCM) in der Totalsynthese von Ciguatoxin CTX3C (33) (Hirama et al., 2002).^[64]

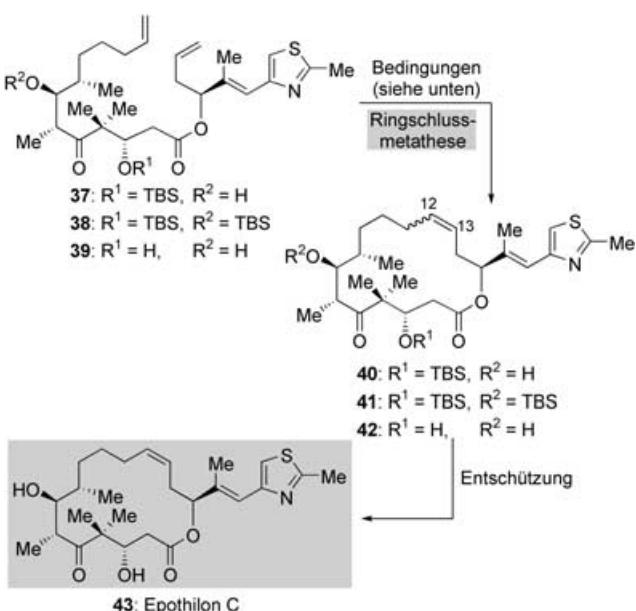
Zwischenstufe **31**. Zu diesem Zeitpunkt war man der Zielverbindung schon erstaunlich nahe: Es musste lediglich der letzte Etherring (von insgesamt dreizehn!) aufgebaut und die drei geschützten sekundären Hydroxygruppen freigesetzt werden. Die Bildung dieses neungliedrigen Ringes gegen Ende der Synthese zeigt, wie sehr die Gruppe auf die Zuverlässigkeit der Ringschlussmetathese vertraute, die sie bereits in früheren Syntheseschritten zu schätzen gelernt hatte. Und so glückte die gewünschte Cyclisierung des Dien **31** mit dem Initiator **2** (30 Mol-%) in CH₂Cl₂ unter Rückfluss in der erstaunlich hohen Ausbeute von 90%. Ironischerweise gelang die potenziell problematische Bildung des neungliedrigen Rings perfekt, wohingegen der abschließende Entschützungsschritt die größten Probleme bereitete. Zunächst hatten sie in harter Arbeit den entsprechenden Tribenzyl-ether **32** hergestellt, der in einer effizienten Ringschlussmetathese den entsprechenden neungliedrigen Ring bildete, mussten aber anschließend mit ansehen, wie sich ein Großteil ihres wertvollen Materials bei der Entschützung zur Zielverbindung **33** zersetzte (dieser Schritt ergab maximal 7% Ausbeute). Daher setzten sie in ihrem zweiten Syntheseversuch (2-Naphthylmethyl)ether-Schutzgruppen ein, deren Spaltung – wie erhofft – viel effizienter verlief.^[64b] Dieser Wechsel der Schutzgruppen steigerte die Ausbeute des abschließenden Schritts um fast eine Größenordnung auf 63%.

Einige der spektakulärsten Alken-Ringschlussmetathesen findet man beim Aufbau von Makrocyclen. So war eine der ersten Anwendungen der Ringschlussmetathese in einer Totalsynthese die bemerkenswert effiziente, durch das Schrock-Molybdäncarben **1** katalysierte Makrocyclisierung des Dien **34** in der Synthese des Fungizids Sch 38516 (**36**) durch Hoveyda und Mitarbeiter (Schema 9).^[65] Frühe Anwendungen wie diese waren zu ihrer Zeit mutig und sind auch heute noch bemerkenswert; sie bereiteten den Weg für ambitioniertere Ringschlussmetathese-Makrocyclisierungen und zeigten gleichzeitig, welche Parameter unerlässlich für eine erfolgreiche Makrocyclisierung sind.^[66]



Schema 9. Eine Ringschlussmetathese in der Totalsynthese von Sch 38516 (**36**) (Hoveyda et al., 1996).^[65]

Schon die ersten Ansätze zur Totalsynthese von Epothilon C (**43**, Schema 10) zeigten Vorteile und Einschränkungen von Ringschlussmetathese-Makrocyclisierungen.^[67] Die erste Totalsynthese von Epothilon C (**43**) mit einer Olefin-Metathese wurde von unserer Gruppe beschrieben: Wir suchten eine Alternative zur Makrolactonisierung für die Konstruktion des 16-gliedrigen Makrocyclus und sagten voraus, dass eine Ringschlussmetathese die C12-C13-Doppelbindung in **40** aus einer Vorstufe wie **37** aufbauen könnte. Die Anwendung von Olefin-Metathesen in komplexen Situationen stand jedoch noch am Anfang, und daher sah man sich mit einigen unerforschten Parametern konfrontiert. Nicht nur die Kompatibilität der Funktionalitäten in Vorstufe **37**, besonders der ungeschützten Hydroxygruppe und der Thiazoleinheit, mit den (gerade entwickelten) Rutheniumkatalysatoren wie **2** war fraglich, sondern es gab auch Bedenken bezüglich des stereochemischen Verlaufs der Cyclisierung. Diese Bedenken zerstreuten sich größtenteils, als die Reaktion von **37** mit 10 Mol-% des Grubbs-Katalysators **2** in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur unter Makrocyclisierung über 20 Stunden die Ver-



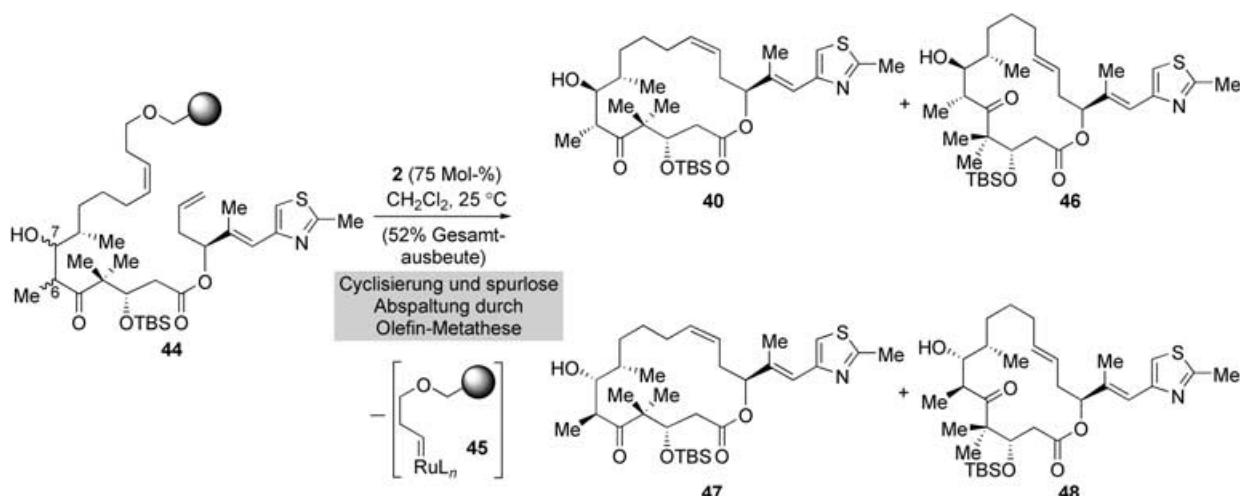
Nicolaou et al. (37→40)	Danishefsky et al. (38→41)	Schinzer et al. (38→41)	Danishefsky et al. (39→42)
2 (10 Mol-%) CH ₂ Cl ₂ , 25 °C (85%, E/Z 1:1.2)	1 (50 Mol-%) Benzol, 55 °C (86%, E/Z 3:5)	2 (6 Mol-%) CH ₂ Cl ₂ , 25 °C (94%, E/Z 3:5)	1 (50 Mol-%) Benzol, 55 °C (65%, E/Z 2:1)

Schema 10. Ringschlussmetathesen in der Totalsynthese von Epothilon C (43) (Nicolaou et al., 1997; Danishefsky et al., 1997; Schinzer et al., 1999).^[68, 69, 71]

bindung **40** als Isomerengemisch (E/Z 1:1.2) in 85 % Gesamtausbeute ergab.^[68] Die Abspaltung der Silylschutzgruppe in **40** nach Standardmethoden lieferte schließlich das Produkt **43**. Einerseits mit der Umwandlung von **37** in **40** höchst zufrieden, stellte die Gruppe andererseits erstaunt fest, in welchem Maße schon scheinbar geringfügige Modifikationen des Funktionalitätenmusters am Rückgrat des makrocyclischen Systems das E/Z-Verhältnis der resultierenden Cycloalkele beeinflussten. Parallel Untersuchungen durch die

Gruppen von Danishefsky^[69, 70] und Schinzer^[71] zu verwandten Ringschlussreaktionen bestätigten diese Beobachtung. Beispielsweise zeigte die Gruppe um Danishefsky, dass die Stereoselektivität der Makrocyclisierung umgekehrt werden konnte: Anstelle einer spärlichen Z-Selektivität (**38→41**) erhielten sie eine gute E-Selektivität (**39→42**), indem sie einfach die Schutzgruppen der Hydroxyfunktionen vor der Cyclisierung entfernten. Demgegenüber deuten die vergleichbaren Ergebnisse der Gruppen um Schinzer und um Danishefsky bei der Ringschlussmetathese von **38** zu **41** darauf hin, dass – zumindest in diesem Fall – eine Variation von Lösungsmittel, Temperatur, oder sogar Metathesekatalysator das Verhältnis der Cycloalken-Produkte nur leicht verändert. In anderen Situationen kann eine Änderung der genannten Parameter dagegen einen drastischen Einfluss auf die E/Z-Selektivität haben.^[72] Obwohl zahlreiche verschiedene Experimente anschließend ergaben, dass die meisten Metathese-Makrocyclisierungen vorwiegend E-Alkene liefern,^[73] können wir in komplexen Situationen noch immer nicht zuverlässig voraussagen, welches Stereoisomer als Produkt einer Ringschlussmetathese entstehen wird. Diese Un gewissheit ist eine der wenigen signifikanten Schwachstellen von Ringschlussmetathese-Makrocyclisierungen.

Wir erforschten anschließend die Synthese von Epothilon C (43) an der Festphase. Durch den Einsatz der Metathese in einem kombinatorischen Ansatz sollten neue Naturstoffanaloga erzeugt werden, um die molekularen Grundlagen der vielversprechenden Antitumoraktivität der Epothilone zu erforschen. Um das Screening von Verbindungen mit Epothilon-artiger Struktur zu vereinfachen, versuchten wir, unseren ursprünglichen Metatheseansatz durch die kombinatorische „Split-and-pool“-Synthese^[74] zu erweitern und Bibliotheken von Analoga zu produzieren. Zu diesem Zweck wurde die Zwischenstufe **44** (Schema 11) konstruiert, die für eine Ringschlussmetathese geeignet war. In **44** wurde das Epothilon-Gerüst über die terminale Position einer olefinischen Doppelbindung, die in der entscheidenden Metathese-Makrocyclisierung reagieren sollte, mit dem festen Träger verbunden. Obwohl der Einbau einer Alkylkette als Linker

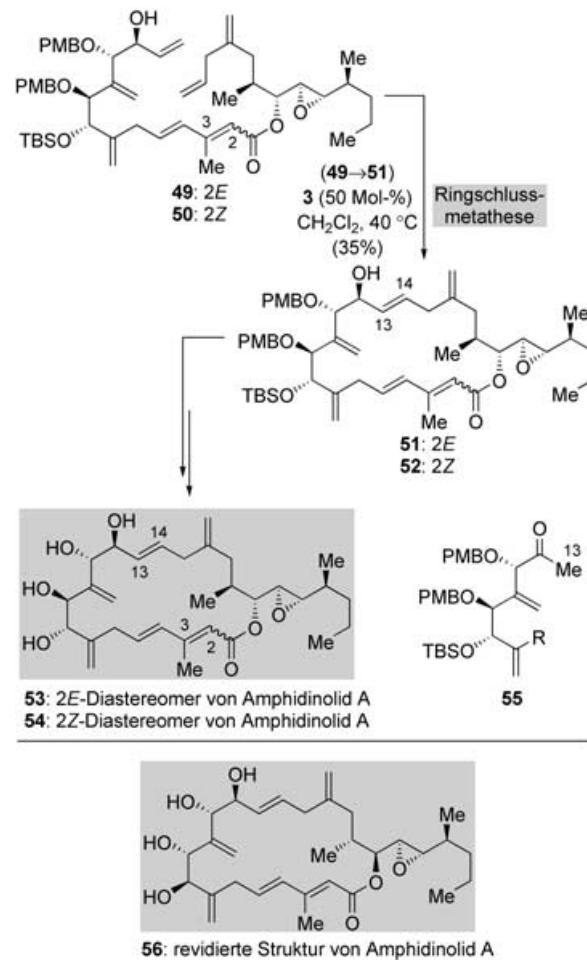


Schema 11. Bei der Festphasensynthese von Epothilon C und Analoga führt eine Ringschlussmetathese zur spurlosen Abspaltung unter Cyclisierung (Nicolaou et al., 1997).^[76]

an dieser Stelle eine größere sterische Hinderung bewirken und dadurch die Metathese erschweren könnte, überwiegen die Vorteile dieser Anbindungs methode deutlich, da der Ringschluss mit einer spurlosen Abspaltung des gewünschten Produkts vom Trägerharz einhergeht. Es verbleiben also keine Fragmente der Kette, die das Epothilon-Gerüst an den Polystyrolträger bindet, im Produkt.^[75] wogegen bei den meisten Festphasenansätzen nach der Abspaltung ein Hinweis auf die Anbindungsstelle zurückbleibt (in Form einer funktionellen Gruppe, z.B. einer Hydroxygruppe). Vielleicht ist es noch wichtiger, dass diese Methode der Anbindung an den festen Träger die Strategie zusätzlich absichert, denn bei der Abspaltung unter Cyclisierung kann nur Material vom Harz freigesetzt werden, das auch wirklich die Metathese eingeht. Somit würde jede Vorstufe, die in einem der Schritte zu Verbindung **44** nicht wie gewünscht reagiert hat, am Harz verbleiben, und die Produkte der Metathesereaktion wären nicht durch Nebenprodukte kontaminiert.

Die Strategie war relativ einfach zu erforschen, da **44** schnell synthetisiert werden konnte. Die Umsetzung dieser Zwischenstufe mit dem Carbeninitiator **2** in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur ergab nach zwei Tagen die durch Metathese freigesetzten Cyclisierungsprodukte in 52 % Gesamtausbeute.^[76] Da der Rutheniumkomplex bei jedem Freisetzungsereignis vom Harz eingefangen wird, war eine sehr große „Katalysator“-Menge erforderlich. Bei diesem Prozess wurde ein Gemisch aus vier Produkten (**40**, **46**, **47** und **48**) isoliert, denn einerseits war die *Z/E*-Selektivität des Metatheseschritts erwartungsgemäß mangelhaft, und andererseits wurde, als Folge einer früheren Aldoladdition, ein 1:1-Gemisch der C6/C7-*syn*-Diastereomere von **44** eingesetzt. Glücklicherweise waren die Polaritäten dieser vier Verbindungen ausreichend unterschiedlich, um sie mit DC oder HPLC zu trennen. Eine Wiederholung dieser Sequenz mit neuartigen Bausteinen führte daraufhin zu mehreren Hundert unterschiedlichen Analoga, deren biologisches Screening ein klares Struktur-Aktivitäts-Profil der Epothilone lieferte. Dies ebnete den Weg zum rationalen Design neuer Epothilon-artiger Strukturen mit vergleichbarer oder sogar besserer Antitumoraktivität als der Naturstoff.

Ringschlussmetathese-Makrocyclisierungen können mit ausgezeichneter Selektivität ablaufen. Ein solches Beispiel findet man in der 2002 beschriebenen Synthese der ursprünglich für Amphidinol A vorgeschlagenen Struktur **53** durch die Gruppe um Maleczka (Schema 12).^[77] Nachdem die späte Zwischenstufe **49** erreicht war, sollten der Makrocyclus und die 1,2-disubstituierte C13-C14-Doppelbindung in einer Alken-Ringschlussmetathese aufgebaut werden. In Anbetracht der Vielzahl an Alken-Funktionen in der Zwischenstufe **49** war ein Metatheseschritt in einem so späten Synthesestadium nicht ohne Risiken. Bei der Fülle an Metathesemöglichkeiten für das Polyolefin stellt sich die Frage, ob die gewünschte Reaktion gezielt herbeigeführt werden kann – und wenn ja, inwieweit man dabei Einfluss auf die Konfiguration der Alken-Doppelbindung nehmen kann. Die gewünschte Makrocyclisierung von **49** gelang durch die Umsetzung des Substrats mit dem Grubbs-Katalysator **3** der zweiten Generation in CH_2Cl_2 unter Rückfluss. Obgleich der Ringschluss in nur mäßiger Ausbeute (35 %) gelang und eine



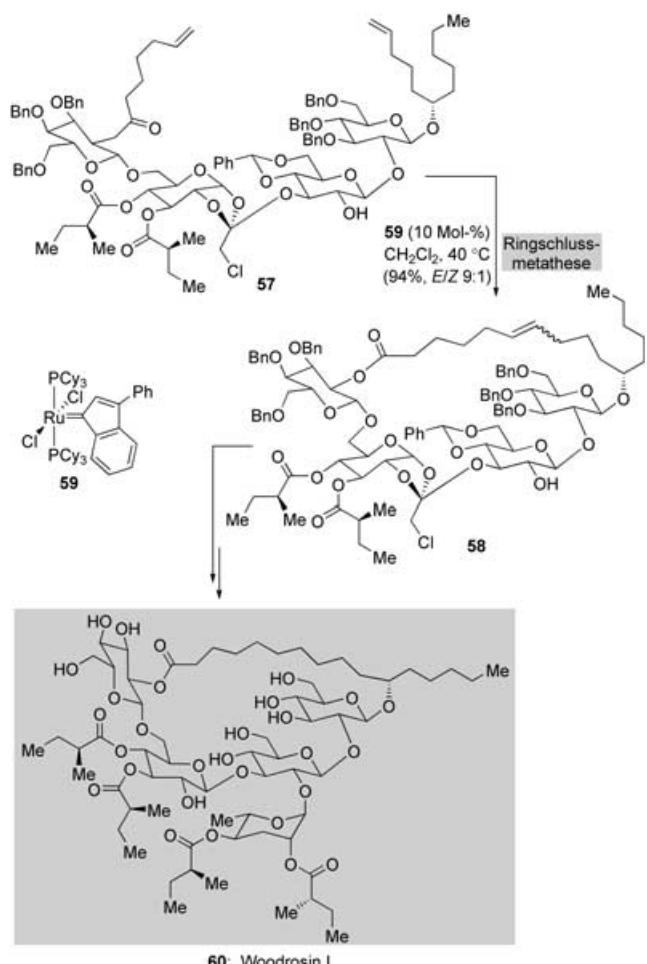
Schema 12: Ringschlussmetathesen in der Totalsynthese von Amphidinol-A-Diastereomeren (Maleczka et al., 2002).^[77]

große Katalysatormenge (50 Mol-%) erforderte, wurden keine Produkte anderer Metatheseprozesse beobachtet. Überdies entstand ausschließlich das gewünschte *E*-Isomer bezüglich der C13-C14-Doppelbindung. Dieser Ringschluss war zunächst mit dem Grubbs-Rutheniumcarben **2** der ersten Generation versucht worden, in der scheinbar logischen Erwartung, dass dieser weniger reaktive Metathesekatalysator selektiver zu den sterisch weniger gehinderten, monosubstituierten Alkenen führen und damit die gewünschte Metathese unter Verknüpfung von C13 und C14 begünstigen würde. Überraschenderweise ergab die Reaktion von Substrat **49** mit Katalysator **2** durch Verkürzung der Allylalkohol-Gruppe nur das entsprechende Methylketon **55**.^[78]

Die Freude an der geglückten Makrocyclisierung trübte sich jedoch, als sich herausstellte, dass durch Entschützen des Cyclisierungsprodukts **51** zwar die angestrebte Verbindung **53**, nicht jedoch der Naturstoff Amphidinol A erhalten wurde. Um die wahre Struktur von Amphidinol A aufzuklären, synthetisierten sie anschließend eine Reihe alternativer Stereoisomere, darunter auch das *2Z*-Isomer **54**, das analog durch Ringschlussmetathese-Makrocyclisierung erhalten wurde. Interessanterweise erwies sich der Ringschluss von **50** zu **52** als weitaus effizienter (88 % Ausbeute und ebenfalls vollständige *E*-Selektivität); außerdem wurden nur 20 Mol-%

des Katalysators **3** benötigt. Dies zeigt erneut, wie wichtig die Präorganisation des Substrats vor dem Ringschluss ist. Trotz größter Anstrengungen konnte das Rätsel um die Struktur von Amphidinol A noch weitere zwei Jahre nicht gelöst werden,^[79] bis die Gruppe von Trost überzeugend nachwies, dass es sich um Verbindung **56** handelt.^[80,81]

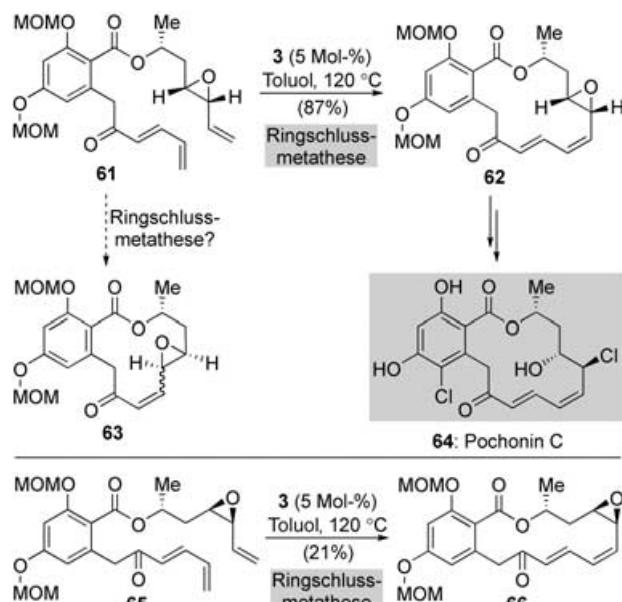
Wenn der stereochemische Verlauf einer Ringschlussmetathese unwichtig ist (beispielsweise wenn das entstehende Alken zum Alkan hydriert wird), muss diese praktische Makrocyclisierungsmethode den Vergleich mit herkömmlichen Verfahren nicht scheuen. Ein erstaunliches Beispiel für das Potenzial der Ringschlussmetathese zur Bildung von Makrocyclen ist die Totalsynthese von Woodrosin I (**60**, Schema 13) durch die Gruppe um Fürstner.^[82,83] Nachdem beim Aufbau des Oligosaccharid-Rückgrats in Vorstufe **57** eine Reihe von Hindernissen überwunden worden waren, gelang die vorhergesagte Ringschlussmetathese dieses Substrats in CH_2Cl_2 unter Rückfluss glatt mit 10 Mol-% des neuen Phenylindenylidenkomplexes **59** (den Fürstners Gruppe als eine nützliche Alternative zum Grubbs-Katalysator **2** der ersten Generation einführt).^[37d] Der Makrocyclus **58** wurde in der erstaunlichen Ausbeute von 94% erhalten (als Isomerengemisch mit *E/Z* 9:1, was aber keine Rolle



Schema 13. Eine Makrocyclisierung durch Ringschlussmetathese in der Totalsynthese von Woodrosin I (**60**) (Fürstner et al., 2002).^[82]

spielte). In einer kurzen Reaktionssequenz, durch Hydrierung der neu gebildeten Doppelbindung, Anknüpfen der Rhamnose-Einheit und Entfernen aller Schutzgruppen, wurde diese bemerkenswerte Totalsynthese vollendet.

Die Einsatzmöglichkeiten von Ringschlussmetathesen zur Bildung von Polyensystemen (z. B. konjugierten Dienen und Trienen) in Makrocyclen wurden in den vergangenen Jahren einer genauen Prüfung unterzogen. Ein lehrreiches Beispiel liefert die Totalsynthese von Pochonin C (**64**, Schema 14),



Schema 14. Eine Ringschlussmetathese erzeugt ein Diensystem in der Totalsynthese von Pochonin C (**60**) (Winssinger et al., 2004).^[84]

dem wirksamsten Mitglied einer kleinen Familie neuartiger antiviraler Naturstoffe, die Winssinger und Mitarbeiter 2004 beschrieben.^[84] Sicherlich würde eine Makrolactonisierung zum 14-gliedrigen Ring in der Zielverbindung **64** führen, doch um einen modularen Weg zu dem makrocyclischen Gerüst zu etablieren, versuchte die Gruppe, das charakteristische konjugierte *E,Z*-Diensystem durch eine Ringschlussmetathese des Triens **61** zu bilden.^[85] Zusätzlich zu der üblichen Frage nach dem stereochemischen Verlauf der Makrocyclisierung (*E*- oder *Z*-Produkt) ist in Fällen wie diesem auch die Regioselektivität zu beachten: Je nachdem, welche Doppelbindung des Diensystems in der Metathese reagiert, bildet sich entweder das gewünschte Dien (hier **62**) oder das unerwünschte Monoalken (hier **63**) als Produkt.^[86] Gewöhnlich ist die zuerst genannte Regioselektivität bevorzugt, aber das Ergebnis hängt auch in diesem Fall stark von den Reaktionsparametern ab. Die Gruppe um Winssinger fand heraus, dass eine zehnminütige Umsetzung von Trien **61** mit 5 Mol-% des Grubbs-Katalysators **3** der zweiten Generation in Toluol bei 120 °C in 87% Ausbeute zum gewünschten Produkt **62** mit dem 14-gliedrigen Ring als einzigem Regio- und Stereoisomer führt; diese Bedingungen waren von Danishefsky und Mitarbeiter entwickelt worden und hatten sich bei ähnlichen Anwendungen als besonders effek-

tiv erwiesen.^[87] Ausgehend von der Zwischenstufe **62** schlossen wenige weitere Schritte die Totalsynthese von Pochonin C (**64**) ab. Der Einfluss der Epoxidkonfiguration auf die Konformation der offenkettigen Metathesevorstufe wurde durch die Beobachtung bestätigt, dass das entsprechende *cis*-Epoxid **65** bei der Ringschlussmetathese eine sehr schlechte Ausbeute (21%) lieferte, allerdings ebenfalls mit ausgezeichneter Regio- und Stereoselektivität.

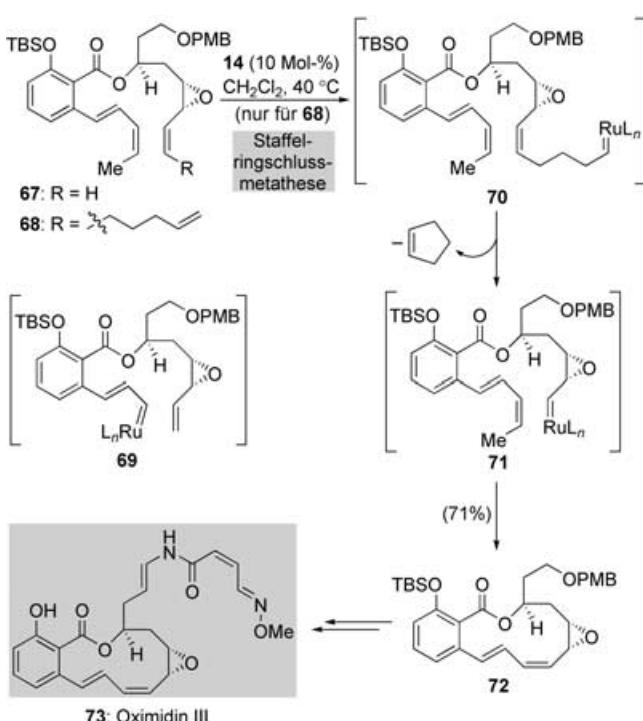
Die Gruppe von Porco wendete das kürzlich entwickelte Prinzip der „Staffelringschlussmetathese“^[88] bei der Bildung des konjugierten Diensystems an, das im Makrolactonring von Oximidin III (**73**, Schema 15) enthalten ist.^[89] Untersu-

lisierung unter Bildung des Produkts **72** vollzieht. Im vorliegenden Fall war das Staffelprotokoll einer konventionellen Ringschlussmetathese-Makrocyclisierung klar überlegen, denn das Alken **67** lieferte unter denselben Bedingungen das Produkt **72** in einer mageren Ausbeute von 15%. Die Autoren vermuteten, dass die Bildung der Zwischenstufe **71** aus **67** mit der Bildung der Carben-Zwischenstufe **69** konkurrierte, die als stabilisiertes, unreaktives Rutheniumcarben den Katalyzyklus beendet und so die Ausbeute herabsetzt. Die Umsetzung der Vorstufe **68** zum Makrocyclus **72** erwies sich als bemerkenswert stereoselektiv, da ausschließlich das *E,Z*-Diensystem gebildet wurde. Nachdem die zentrale makrocyclische Struktur von Oximidin III (**73**) derart effizient zugänglich war, konnte die Totalsynthese durch einige wenige Modifizierungen der Peripherie vollendet werden.^[91]

2.2. Die Alken-Kreuzmetathese

Für die Industrie sind Alken-Kreuzmetathesen seit langem von großer kommerzieller Bedeutung, entsprechende Methoden für die Totalsynthese sind dagegen erst in neuerer Zeit entwickelt worden.^[92] Die Alken-Kreuzmetathese bietet eine ansprechende Alternative zu anderen übergangsmetall-vermittelten Kreuzkupplungen (z.B. Stille- oder Suzuki-Reaktion), da sie von leicht verfügbaren Alkenen anstelle von komplexen Kupplungspartnern (z.B. Vinylstannane, Vinylhalogenide) ausgeht. Außerdem ergänzen die milden Reaktionsbedingungen und die Toleranz der modernen Kreuzmetathese gegenüber funktionellen Gruppen oft altbekannte Olefinierungsmethoden (z.B. die Wittig-Reaktion). Trotz ihres enormen Potenzials zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung wird die Alken-Kreuzmetathese weit weniger häufig angewandt als die entsprechenden Ringschlussprozesse. Tatsächlich kannten viele Synthesechemiker die Kreuzmetathese bis vor kurzem lediglich als die unerwünschte Bildung dimerer Produkte, wenn eine Ringschlussmetathese fehlschlug. Die größte Herausforderung bei der Kreuzmetathese besteht in der chemo- und stereoselektiven Bildung einer gewünschten Verbindung in einer Reaktion, bei der potenziell eine Vielzahl von Produkten entstehen kann. Fortschritte im Katalysatordesign sowie die Entwicklung empirischer Modelle zur Vorhersage des Ergebnisses von Kreuzmetathesen (zu einem großen Teil ein Verdienst der Gruppe von Grubbs)^[93] haben dazu ermutigt, diesen Prozessen auch wertvolle Zwischenstufen anzuvertrauen. Als Anreiz dienen neue Synthesewege und Möglichkeiten, die vor einigen Jahren noch undenkbar gewesen wären.

Man kann die Anwendungen der Olefin-Kreuzmetathese in der Totalsynthese in zwei Hauptklassen unterteilen: 1) Kettenverlängerungsprozesse und 2) Fragmentkupplungsreaktionen (einschließlich Dimerisierungsprozessen). Ein Beispiel für die zweite Klasse sind Untersuchungen in unserer Gruppe, deren Ziel es war, die zunehmende Bakterienresistenz gegenüber Vancomycin zu überwinden; dieses Antibiotikum ist derzeit die wichtigste Wirkstoff gegen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA).^[94] In dieser Strategie wurden Alken-Kreuzmetathesen zur Dimerisierung Vancomycin-artiger Monomere wie **74** eingesetzt, um Ver-

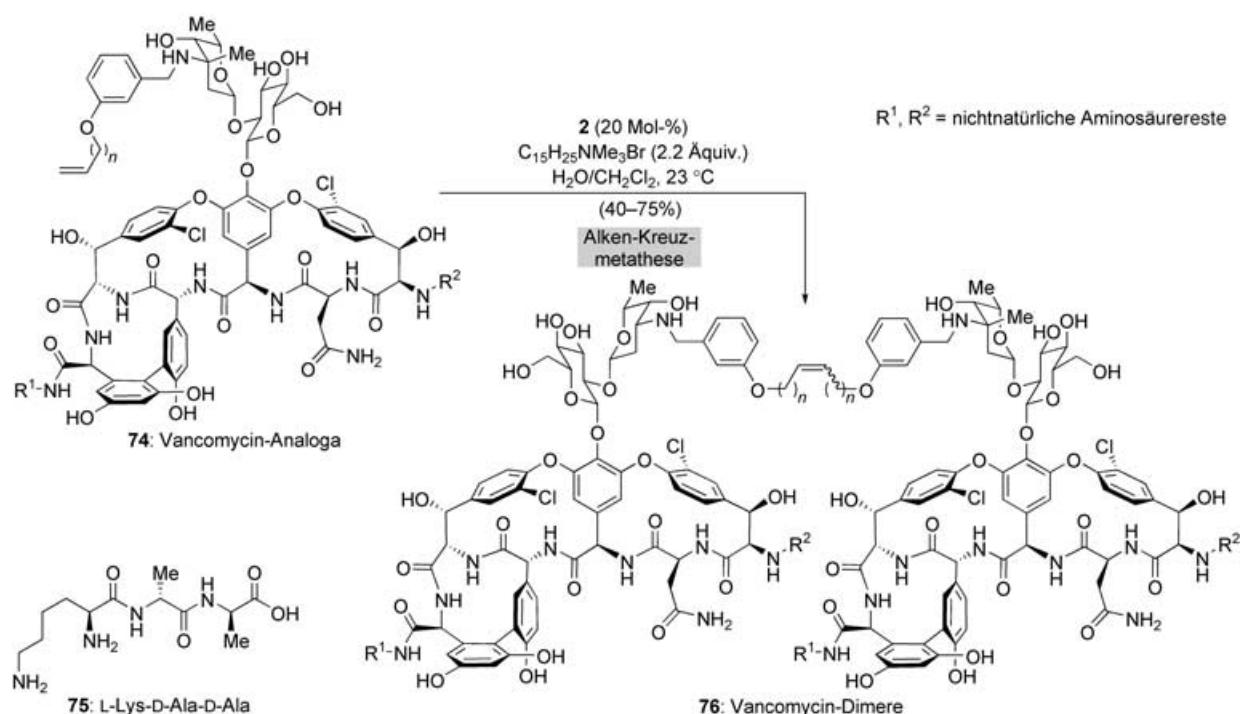


Schema 15. Die Staffelringschlussmetathese in der Totalsynthese von Oximidin III (**73**) (Porco et al., 2004).^[89]

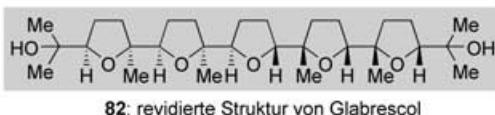
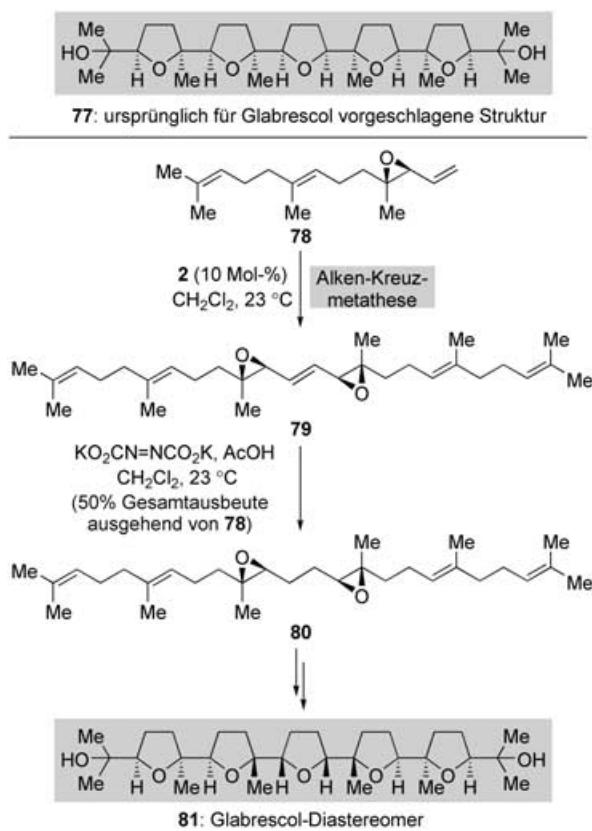
chungen der Gruppe um Hoye^[90] etablierten die Staffelringschlussmetathese als Methode für anderenfalls nur schleppend (oder gar nicht) verlaufende Ringschlussmetathesereaktionen; dabei setzt die katalytische Initiierung nicht an sterisch gehinderten und/oder elektronisch desaktivierten Stellen an, sondern an einer geeigneteren Position in der Vorstufe. Wie in Schema 15 gezeigt, führte die Zugabe der Vorstufe **68** zu einer Lösung des Hoveyda-Blechert-Katalysators **14** (10 Mol-%) in siedendem CH_2Cl_2 in guter Ausbeute (71%) zum gewünschten Makrocyclus **72**. Der vorgeschlagene Mechanismus dieser Umsetzung beginnt mit der Reaktion des Rutheniumcarben-Katalysators mit der sterisch am wenigsten gehinderten, terminalen Doppelbindung unter Bildung von Carbenkomplex **70**. Diese Zwischenstufe kann dann eine kinetisch begünstigte Ringschlussmetathese eingehen, um unter Abspaltung von Cyclopenten die nächste Metallcarben-Zwischenstufe **71** zu bilden, die dann eine Makrocyc-

bindungen vom Typ **76** aufzubauen (Schema 16).^[95,96] Im vergangenen Jahrzehnt wurden Dimere für verschiedene klinisch relevante Verbindungen synthetisiert, da sich herausstellte, dass die biologische Aktivität dadurch gesteigert wird.^[97] Eine Besonderheit des Kreuzmetatheseprotokolls zur Herstellung von Produkten wie **76** war der Einsatz eines Phasentransferreagens ($C_{15}H_{25}NMe_3Br$) zur Einkapselung des Rutheniumkatalysators, der dadurch in wässrigem Medium bei 23°C , also nahezu unter Standardbedingungen, wirken konnte. Dieser Homodimerisierungsansatz wurde um die selektive Bildung von Heterodimeren erweitert, indem Kombinationen unterschiedlicher Substrate **74** in Gegenwart der biologischen Zielstruktur von Vancomycin, der terminalen Peptiduntereinheit L-Lys-D-Ala-D-Ala (**75**), gemischt wurden. Da bereits bekannt war, dass zwei Vancomycin-Monomere simultan (und reversibel) über getrennte Wasserstoffbrückennetze an die Zielstruktur binden können,^[98] nahm man an, dass aus der Auswahl untersuchter Substrate diejenigen Monomere mit der größten Affinität an die Peptidketten binden und durch Kreuzmetathese zum entsprechenden Dimer verknüpft würden. Somit sollte der Ansatz zur Bildung hoch aktiver antibakterieller Verbindungen führen. Bei diesem durch die Zielstruktur vermittelten dynamischen kombinatorischen Screening^[99] wurden die Dimere in nichtstatistischem Verhältnis gebildet, sondern es entstand bei allen Ansätzen jeweils die Verbindung mit dem größten Potenzial als das Hauptprodukt (dies wurde durch separate Synthese und Prüfung aller möglichen Dimere bestätigt). Einige dieser durch Kreuzmetathese synthetisierten Verbindungen hatten nicht nur eine höhere Aktivität gegen MRSA als Vancomycin, sondern sie wirkten auch gegen mehrere Vancomycin-resistente Bakterienstämme.

Ein weiterer Ansatz mit einer Dimerisierung durch Kreuzmetathese wurde von der Gruppe um Corey eingeführt, als sie die korrekte Struktur des polycyclischen Oxasqualenoids Glabrescol bestimmten.^[100] Sie hatten zunächst die für den Naturstoff vorgeschlagene Struktur **77** hergestellt (Schema 17). Dabei wendeten sie eine biomimetische Polyepoxid-Cyclisierungsstrategie an, um alle fünf Tetrahydrofuranringe stereospezifisch in einem einzigen Schritt aufzubauen.^[101,102] Zu ihrer Enttäuschung stimmten die spektroskopischen Daten des synthetisierten Materials jedoch nicht mit denjenigen überein, die für den Naturstoff publiziert worden waren.^[103] Daher musste eine Reihe weiterer C_s - oder C_2 -symmetrischer Stereoisomere synthetisiert werden, bevor die Unklarheiten bezüglich der Struktur von Glabrescol ausgeräumt waren. Als eines der gesuchten Stereoisomere wollten sie Verbindung **81** durch Polycyclisierung des Di-epoxids **79** erhalten. Zur Herstellung dieser symmetrischen Vorstufe bot sich ein Dimerisierungsprotokoll an: Das leicht verfügbare Epoxid **78** ergab mit dem Initiator **2** (10 Mol-%) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur in einer selektiven Kreuzmetathese das gekuppelte Produkt **79**. An der Metathese beteiligte sich ausschließlich die terminale Alken-Einheit, und die sterisch stärker gehinderten trisubstituierten Olefin-Einheiten störten nicht. Darüber hinaus lieferte die Reaktion ausgesprochen stereoselektiv das *E*-Isomer; in diesem Fall war das nicht wichtig, denn die neu gebildete Doppelbindung wurde im nächsten Schritt reduziert. Verbindung **79** wurde anschließend in das gewünschte pentacyclische Diol **81** umgewandelt, aber auch dieses Material entsprach nicht dem natürlichen Glabrescol. Erst nach vielen weiteren Syntheseversuchen wurde die Struktur **82** für den Naturstoff bestätigt.^[104–106]

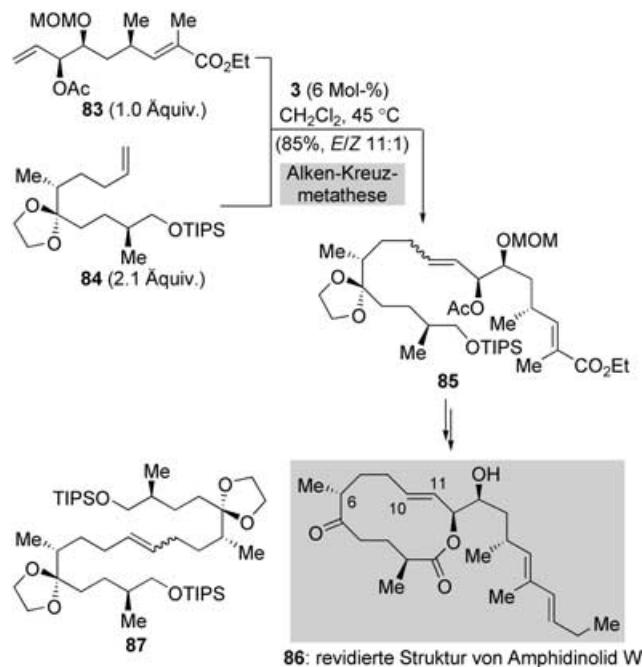


Schema 16. Dynamische kombinatorische Synthese: In Gegenwart der biologischen Zielstruktur L-Lys-D-Ala-D-Ala baut eine Kreuzmetathese unter Standardbedingungen selektiv die Vancomycin-Dimere **76** auf (Nicolaou et al., 2001).^[95]



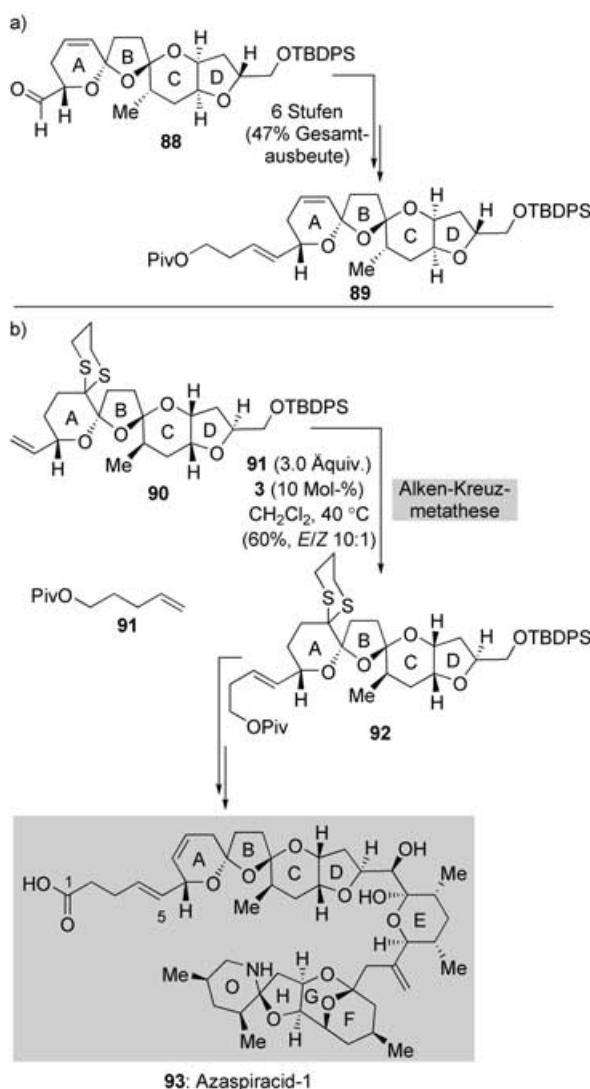
Schema 17. Dimerisierung durch Kreuzmetathese in der Totalsynthese eines Glabrescol-Diastereomers **81** (Corey und Xiong, 2000).^[100]

Eine elegante Kupplung von zwei unterschiedlichen Fragmenten durch eine Alken-Kreuzmetathese findet sich in der Totalsynthese und Strukturrevision von Amphidinol W (**86**) durch die Gruppe um Ghosh (Schema 18).^[81a] Ihre Strategie für die Bildung des makrocyclischen Ringsystems sah eine Alken-Kreuzmetathese zur Kupplung der beiden fortgeschrittenen Zwischenstufen **83** und **84** unter gleichzeitiger Einführung der C10-C11-Doppelbindung vor, denen in einem späten Schritt eine Makrolactonisierung folgen sollte. Die Kreuzmetathese zwischen **83** und **84** in Gegenwart des Katalysators **3** (6 Mol-%) lieferte in siedendem CH_2Cl_2 nach 15 Stunden das gewünschte Produkt **85** in ausgezeichnetener Ausbeute (85%) und mit guter *E*-Selektivität (*E/Z* 11:1). Dabei war ein Überschuss des Alkens **84** erforderlich, da dieses Substrat in einer Konkurrenzreaktion zu **87** dimerisierte (das seinerseits keine weitere Metathese einging). Außerdem zeigte sich, dass eine Acetat-Schutzgruppe an der allylischen sekundären Hydroxygruppe im Kupplungspartner **83** für ein optimales Resultat nötig war. Da nun eine effiziente, modulare Synthese von **85** zur Hand war, konnte die Totalsynthese der revisierten Naturstoffstruktur **86** ausgehend von dieser Schlüsselzwischenstufe in einigen Schritten abgeschlossen werden.^[107]



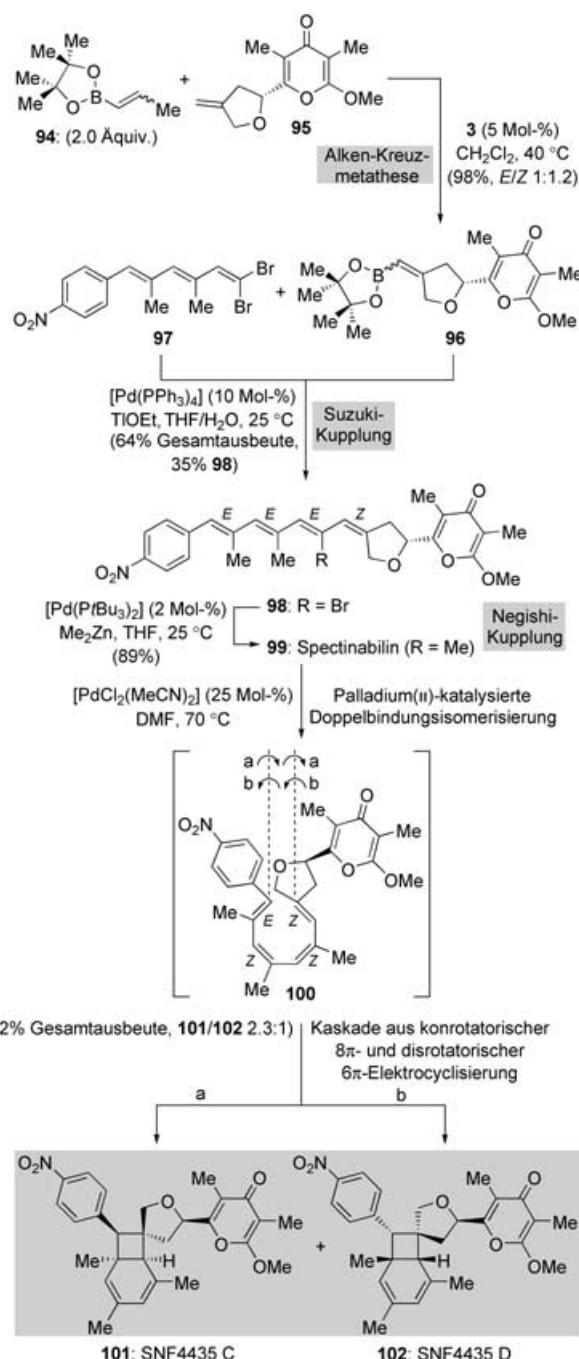
Schema 18. Fragmentkupplung durch Kreuzmetathese in der Totalsynthese der revisierten Struktur von Amphidinol W (**86**) (Ghosh et al., 2004).^[81a]

Die Alken-Kreuzmetathese wurde kürzlich in der enantioselektiven Synthese der revisierten Struktur von Azaspiracid-1 (**93**, Schema 19) durch unsere Gruppe effizient zur Kettenverlängerung eingesetzt.^[108] Bei der Synthese der ursprünglich vorgeschlagenen, inkorrekten Struktur dieses bemerkenswerten marinen Neurotoxin hatten wir zuvor eine sechsstufige Sequenz zur Anknüpfung der ungesättigten Seitenkette (C1–C5) an die ABCD-Ring-Zwischenstufe **88** entwickelt (Schema 19a).^[109] Zwar verlief jeder einzelne Schritt glatt und in hoher Ausbeute, doch die Sequenz war insgesamt mühsam, und direktere Methoden zur Einführung dieses Motivs wurden erprobt. Die 1,2-disubstituierte Doppelbindung eröffnete die Möglichkeit, die Seitenkette in nur einem Schritt durch eine Alken-Kreuzmetathese anzubringen – und dieser Methode bediente man sich bei der Synthese der revisierten Naturstoffstruktur (Schema 19b). Dabei reagierte ein Gemisch von Tetracyclus **90** mit einem Überschuss des leicht verfügbaren Alkens **91** in siedendem CH_2Cl_2 mit dem Katalysator **3** der zweiten Generation (10 Mol-%) zur gewünschten Verbindung **92** in 60% Ausbeute und mit guter Stereoselektivität (*E/Z* 10:1; die Isomere waren durch Säulenchromatographie leicht voneinander zu trennen). Bei dieser Reaktion wurden zudem große Mengen nicht umgesetzter Ausgangsverbindung **90** zurückgewonnen, die erneut umgesetzt werden konnten. Nach drei Zyklen lag die Gesamtausbeute an **92** bei 95%; diese Folge war somit deutlich effizienter und eleganter als die ursprüngliche sechsstufige Synthese.^[110] Dass die Dithian-Funktion die Kreuzmetathese nicht durch Binden an den Katalysator **3** beeinträchtigte, verdeutlicht aufs Neue die bemerkenswerte Toleranz dieses Rutheniumkomplexes gegenüber funktionellen Gruppen.



Schema 19. Die Einführung der Seitenkette C1–C5 in der Totalsynthese von Azaspiracid-1: a) sechsstufiger Weg in der Synthese der ursprünglich vorgeschlagenen Struktur; b) durch einen einzigen Alken-Kreuzmetatheseschritt in der Synthese der revidierten Struktur (93) (Nicolaou et al., 2004).^[108]

Kreuzmetathese-Kettenverlängerungen können zu nützlichen funktionalisierten Reagentien führen, die in Folgereaktionen die Molekülkomplexität steigern können. Dies ist besonders wichtig, wenn solche Reagentien auf anderem Weg nicht leicht zugänglich sind. Ein erstaunliches Beispiel, das außerdem die Leistungsfähigkeit moderner Übergangsmetallkatalysierter Kreuzkupplungen veranschaulicht, ist die brillante biomimetische Synthese der immunsuppressiven Verbindungen SNF4435 C (**101**) und SNF4435 D (**102**, Schema 20) durch Baldwin und Mitarbeiter.^[111] Es wurde vorgeschlagen, die zentrale Bicyclo[4.2.0]octadien-Struktur dieser einzigartigen Naturstoffe durch eine Kaskadensequenz aus konrotatorischer 8π- und disrotatorischer 6π-Elektrocyclisierung des Z,Z,Z,E-Tetraens **100** aufzubauen.^[112] Dies wurde experimentell von Parker und Lim bestätigt, die bei der Synthese des Tetraens **100** durch eine Stille-Fragmentkupplung eine schnelle und spontane Umwandlung ihres



Schema 20. Eine Vielfalt übergangsmetallkatalysierter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen ermöglichte die Totalsynthese von SNF4435 C (**101**) und SNF4435 D (**102**) (Baldwin et al., 2004).^[111]

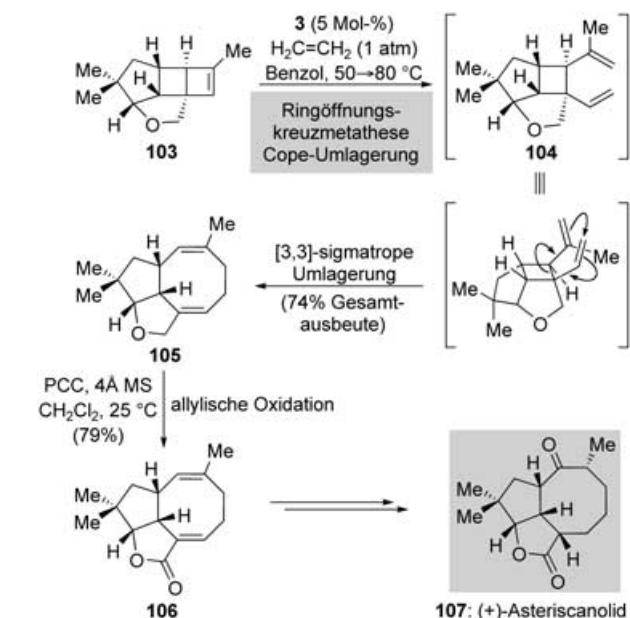
Produkte zu einem Gemisch von **101** und **102** beobachteten; die Komponenten wurden in einem Verhältnis produziert, das dem in der Natur vorliegenden Verhältnis nahe kommt.^[113] Mehr als zwei Jahrzehnte zuvor hatten Black und Mitarbeiter verwandte Elektrocyclisierungskaskaden als Schlüsselschritte in der Biosynthese der Endiandrinsäuren postuliert,^[114] was anschließend experimentell durch unsere Gruppe bewiesen wurde.^[115] Baldwin und Mitarbeiter bemerkten jedoch die gravierende Ähnlichkeit des Tetraens **100** mit Spectinabilin **99**, das mehr als 25 Jahre zuvor von Rinehart und Mitarbei-

tern aus derselben produzierenden Spezies, *Streptomyces spectabilis*, isoliert worden war,^[116] die beiden Verbindungen unterscheiden sich nur in der Konfiguration der beiden zentralen Doppelbindungen ihrer Tetraen-Systeme. Daher brachte die Gruppe um Baldwin Spectinabinol (99) als eine entscheidende Zwischenstufe in der Biogenese von SNF4435 C (101) und SNF4435 D (102) ins Spiel: Zunächst reagiert 99 durch Isomerisierung zweier Doppelbindungen zum *Z,Z,Z,E*-Tetraen 100, woran sich die Elektrocyclisierungskaskade anschließt.^[117] Synthesetechnisch betrachtet ist dieser Vorschlag ansprechend, denn ein *Z,E,E,E*-Tetraen-System (wie in 99) sollte prinzipiell einfacher aufzubauen sein als das entsprechende *Z,Z,Z,E*-Motiv (wie in 100). Kann aber die Doppelbindungsisomerisierung von Spectinabinol (99) selektiv gestaltet und der Vorschlag für einen Biosyntheseweg tatsächlich in einer praktischen Synthese umgesetzt werden? Dass dies möglich ist, zeigen die Schlüsselschritte der Synthese in Schema 20: Gemäß einem von Grubbs und Mitarbeitern entwickelten Protokoll^[118] lieferte die Kreuzmetathese des Vinylboronats 94 mit dem disubstituierten Alken 95 das entsprechende Produkt 96 in hervorragender Ausbeute, allerdings nur mit mäßiger Stereoselektivität (*E/Z* ≈ 1:1.2). Diese Methode bietet einen praktischen Zugang zu nützlichen Vinylboronaten wie 96, die mit herkömmlichen Methoden nicht erhältlich sind (z.B. durch die Hydroborierung von Alkinen).^[119] Die selektive Suzuki-Kupplung von Boronat 96 (als Gemisch der *E*-/*Z*-Isomere) mit der *E*-Vinylbromid-Einheit im Dibromid 97 verlief unter Erhalt der Alken-Konfiguration an beiden Kupplungspartnern.^[120] Nach der anschließenden Trennung des Stereoisomerengemisches erhielt man das gewünschte Bromid 98 in 35% Ausbeute bezogen auf 96. Eine stereospezifische Negishi-Kupplung von 98 mit Me_2Zn in Gegenwart des kommerziell erhältlichen 14-Elektronen-Komplexes $[\text{Pd}(\text{P}t\text{Bu}_3)_2]$ ^[121] als Katalysator führte zu Spectinabinol 99. Schließlich löste die Umsetzung von synthetischem 99 mit $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ (25 Mol-%) in DMF bei 70 °C die Isomerisierungs-Elektrocyclisierungs-Kaskade aus, bei der die Zielverbindungen 101 und 102 im Verhältnis 2.3:1 gebildet wurden.^[122] Obgleich die Gesamtausbeute dieses Kaskadenprozesses bescheiden (22%) war, durfte die Durchführbarkeit solcher Verfahren als bewiesen gelten. Da die anfängliche Palladium(II)-vermittelte Doppelbindungsisomerisierung kaum als „biomimetisch“ zu bezeichnen ist, kann man darüber spekulieren, wie die Natur solche Transformationen in die Wege leitet. Diese bemerkenswerte Totalsynthese, bei der alle wichtigen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen über das Metallkatalysiert geknüpft wurden, zeigt die Leistungsfähigkeit von Metathese- und Kreuzkupplungsreaktionen in der modernen organischen Synthese.

2.3. Die Alken-Metathese in Kaskadenprozessen

Das Anwendungsspektrum der Alken-Metathese geht weit über einzelne Ringschluss- oder Kreuzmetathesen hinaus, die naturgemäß nur eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im Produkt erzeugen. In den vergangenen Jahren ist dem Einsatz von Metatheseschritten in Kaskaden-

prozessen viel Aufmerksamkeit gewidmet worden, und dieser Trend wird sich wahrscheinlich noch fortsetzen, besonders wenn die Metathese mit weiteren Synthesereaktionen kombiniert wird. Eine dieser Anwendungen findet sich in der kürzlich von Limanto und Snapper beschriebenen Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid (107, Schema 21), bei der eine

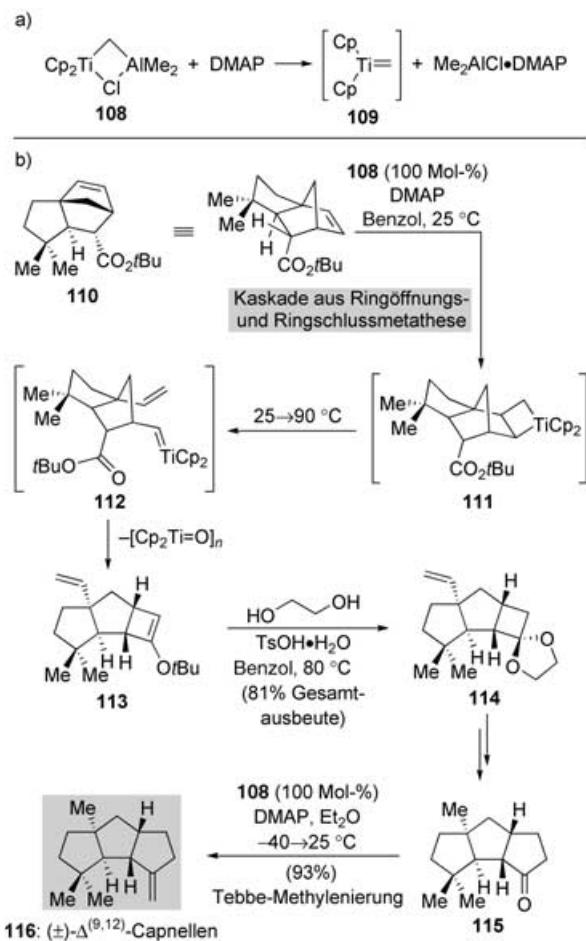


Schema 21. Eine Kaskade aus Ringöffnungskreuzmetathese und Cope-Umlagerung in der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid (107) (Snapper und Limanto, 2000).^[123]

neue Strategie mit Ringöffnungskreuzmetathese und Cope-Umlagerung zum charakteristischen tricyclischen System des Naturstoffs führt.^[123] Ihr Synthesziel war das tricyclische Lacton 106, das Wender und Mitarbeiter in ihrer richtungsweisenden Totalsynthese in den Naturstoff 107 umgewandelt hatten.^[124] Dabei bewirkte die Umsetzung des hochgradig gespannten Cyclobutens 103 mit Katalysator 3 (5 Mol-%) in Benzol unter einer Ethenatmosphäre zunächst die selektive Ringöffnungskreuzmetathese zur Zwischenstufe 104, die unter den Reaktionsbedingungen eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zum Tricyclus 105 einging (74% Gesamtausbeute). In diesem geschickten entworfenen Prozess profitieren sowohl der Metathese- als auch der Cope-Umlagerungsschritt von einer thermodynamischen Triebkraft, der Aufhebung der Ringspannung unterschiedlicher viergliedriger Ringe. Die allylische Oxidation von 105 vervollständigte die kurze Synthese des gewünschten Lactons 106, das nach dem Protokoll von Wender und Mitarbeitern zu dem Naturstoff umgesetzt wurde.^[125] Weiterhin wurden auch Kaskadenreaktionen beschrieben, die einen Metatheseschritt mit einer Reihe anderer Umwandlungen kombinierten, darunter Cycloadditionen und Heck-Reaktionen.^[126]

Alternative Strategien beschäftigen sich mit dem Design von Substraten, die Folgen von Metathesereaktionen in einem einzigen Schritt durchlaufen können. Ein schönes Beispiel lieferte die Gruppe von Grubbs mit einer direkten

Synthese von (\pm) - $\Delta^{(9,12)}$ -Capnellen (**116**, Schema 22),^[127] die zugleich eine der seltenen Anwendungen des Tebbe-Reagens (**108**) zur Metathese im Zuge einer Totalsynthese darstellt. Der 1978 zunächst durch Tebbe und Parshall eingeführte

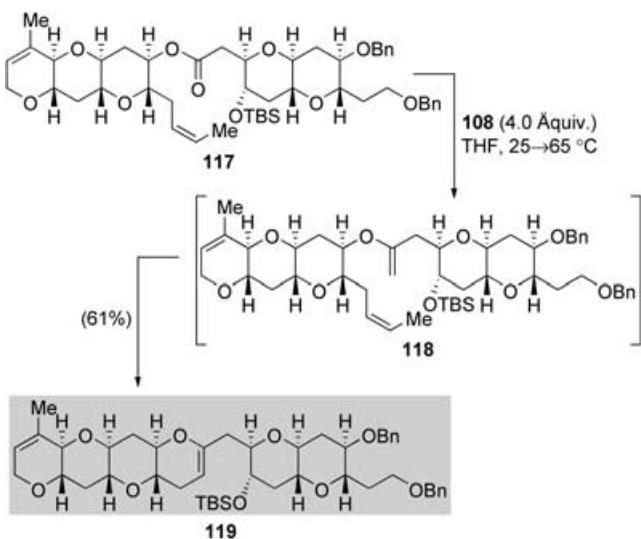


Schema 22. Titanmethyliden-Verbindungen: a) Erzeugung aus dem Tebbe-Reagens (**108**); b) Einsatz in einer Kaskade aus Ringöffnungs- und Ringschlussmetathese in der Totalsynthese von (\pm) - $\Delta^{(9,12)}$ -Capnellen (**116**) (Grubbs und Stille, 1986).^[127]

Titanocenkomplex **108** bildet die reaktive Titanmethyliden-Zwischenstufe **109** durch reversible Eliminierung von Me_2AlCl (das mit einer milden Base wie DMAP abgefangen werden kann, Schema 22 a).^[128] Die Zwischenstufe **109** kann hauptsächlich für zwei präparative Reaktionen eingesetzt werden: 1) zur Olefinierung organischer Carbonylverbindungen (inklusive Ester und Amide) unter Bildung von Wittig-Methylenierungsprodukten^[129] und 2) zur Reaktion mit Alkenen unter Bildung von Metallacyclen, die Alken-Metathesen katalysieren können.^[130] Die Metatheseaktivität von Carbenkomplex **109** war bereits vor der Entwicklung von Molybdän- und Rutheniumkatalysatoren wie **1**, **2** und **3** bekannt.^[131] Da **109** mit fast allen anderen funktionellen Gruppen bereitwilliger reagiert als mit Alken-Einheiten, wird es häufig zur Methylenierung von Carbonylverbindungen eingesetzt, jedoch nur selten als Initiator für Metathesen komplexer Moleküle. In der verbrückten bicyclischen Ver-

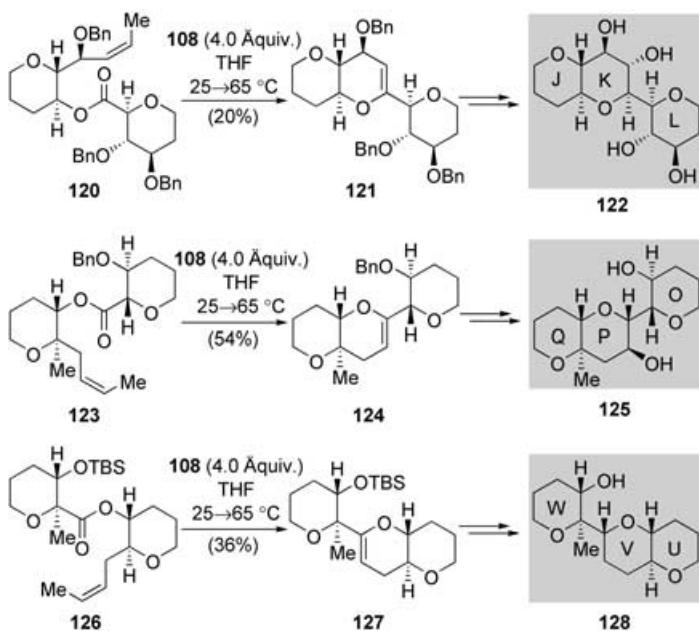
bindung **110** invertiert jedoch die Kombination aus der sterischen Hinderung der *tert*-Butylester-Carbonylgruppe und der gesteigerten Reaktivität des gespannten Norbornen-Systems das übliche Reaktivitätsmuster, sodass das Titancarben **109** bei Raumtemperatur bevorzugt das Metallacyclobutan **111** bildet (Schema 22 b). Die bemerkenswerte Regioselektivität dieses Schritts wurde aufgrund von Modellstudien vorausgesagt und ist vermutlich das Ergebnis sterischer Effekte. Durch Erhitzen der Lösung dieser Zwischenstufe auf 90°C folgte eine produktive Cycloreversion unter Bildung der neuen Titancarben-Spezies **112**, die mit der in der Nähe befindlichen Carbonylgruppe zum gewünschten Produkt **113** reagierte. Wegen der Empfindlichkeit der Cyclobuten-Enolethers wurde dieses Produkt sofort geschützt und als Ketal **114** in 81 % Gesamtausbeute bezüglich **110** isoliert. Diese Reaktion benötigte zwar stöchiometrische Mengen des Titankomplexes **108**, dafür konnte so eine leicht verfügbare Ausgangsverbindung in hoher Ausbeute in eine fortgeschrittenen Zwischenstufe umgewandelt werden, von der aus die angestrebte Verbindung **116** anschließend in wenigen Schritten erreicht wurde. Auch am letzten Syntheseschritt war das Tebbe-Reagens beteiligt: Es ergab bei der Methylenierung des Ketons **115** zum entsprechenden exocyclischen Olefin eine ausgezeichnete Ausbeute.^[132, 133]

Wir entwickelten eine Reihe neuer Strategien mit Tandem-Metathesereaktionen zur Synthese von komplexen Polyether-Gerüsten. In Schema 23 ist ein repräsentatives Beispiel dargestellt, bei dem die vielseitige Reaktivität der Titancarben-Komplexe in effizienter Weise für Tandemprozesse aus Methylenierung und Alken-Ringschlussmetathese genutzt wurde.^[134] Diese Sequenz sollte mit der Methylenierung der Ester-Carbonylgruppe (**117**–**118**) beginnen, da das Titancarben allgemein Carbonylfunktionen gegenüber Alken-Einheiten bevorzugt. Mit einem Überschuss an Tebbe-Reagens kann bei anschließendem Erwärmen eine Alken-Metathese zwischen der neu gebildeten Doppelbin-



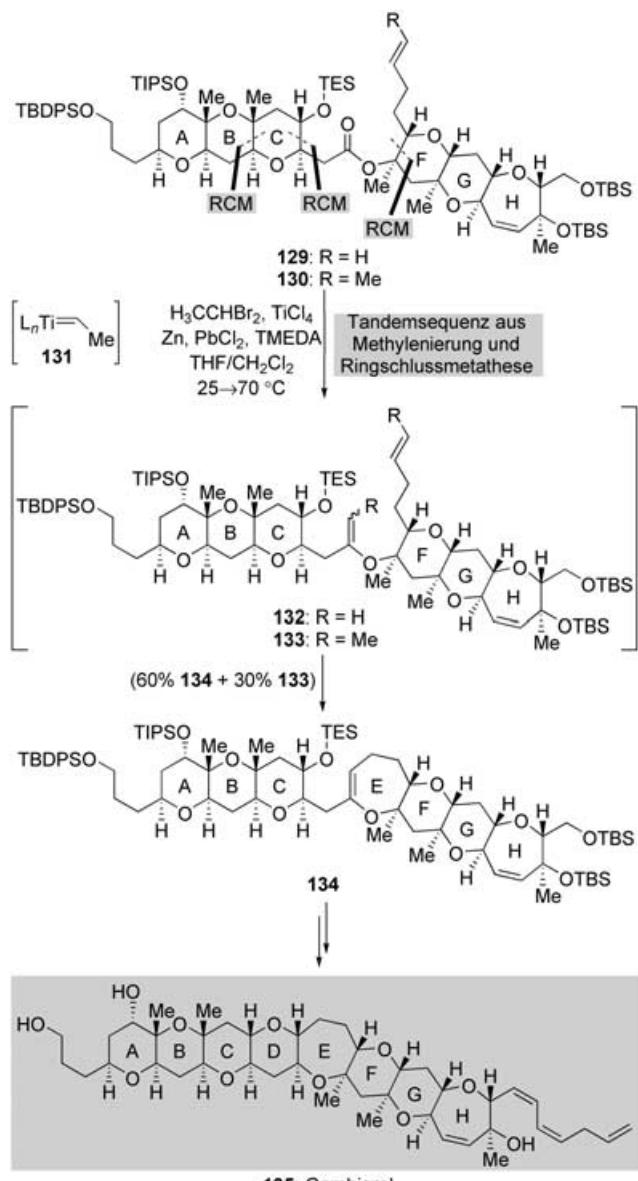
Schema 23. Die Synthese komplexer Polyethergerüste durch eine Tandemsequenz aus Methylenierung und Ringschlussmetathese (Nicolaou et al., 1996).^[134]

dung und ihrem benachbarten Partner folgen (**118**→**119**). Diese Transformation wurde auf andere Ringsysteme angewendet, unter anderem auf die Struktur des komplexen marinen Naturstoffs Maitotoxin (Schema 24). Rainier und



Schema 24. Die Synthese komplexer Polyethergerüste durch eine Tandemsequenz aus Methylenierung und Ringschlussmetathese: Aufbau der JKL-, OPQ- und UVW-Ring-Systeme von Maitotoxin (Nicolaou et al., 1996).^[135] Die vollständige Struktur von Maitotoxin zeigt Lit. [135].

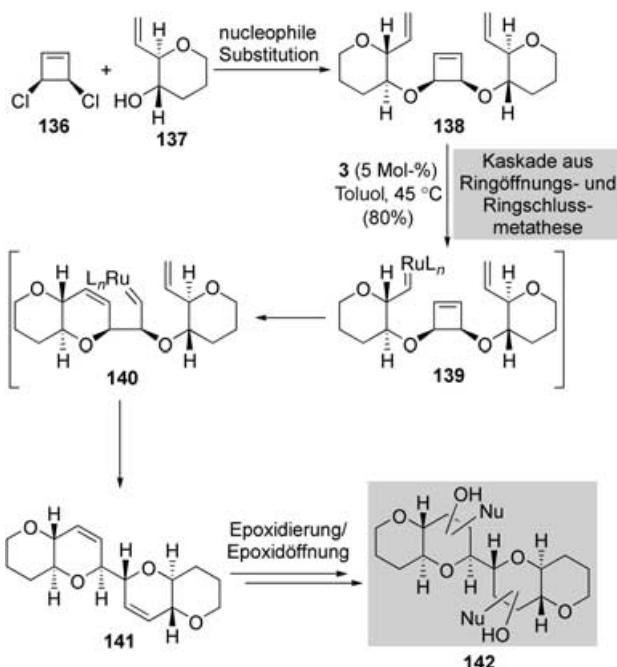
Mitarbeiter machten vor kurzem bei ihrer Totalsynthese des Polyethertoxins Gambierol (**135**, Schema 25) Gebrauch von dieser Tandemsequenz aus Methylenierung und Ringschlussmetathese.^[136] Die konvergente Strategie sah es vor, zunächst separate ABC- und FGH-Ring-Fragmente zu synthetisieren und diese anschließend durch eine intermolekulare Verestellung zu vereinen. Ringschlussmetathesen von Enolethern halfen beim Aufbau der Untereinheiten durch Bildung der Ringe B, C und F.^[137] Die Ringschlussmetathese zum F-Ring war besonders bemerkenswert, wenn man berücksichtigt, dass dabei eine sterisch befrachtete tetrasubstituierte Alken-Einheit aufgebaut wurde. Von der hexacyclischen Zwischenstufe **129** aus sollte der siebengliedrige E-Ring von Verbindung **134** in einem zweistufigen Prozess geschlossen werden: durch eine Tebbe-Methylenierung unter Bildung des Enolethers **132**, gefolgt von einem Ringschlussmetatheseschritt. Trotz zahlreicher Versuche gelang es jedoch nicht, den Ester **129** durch ein Takai-Utimoto-Titanmethyliden-Protokoll in die acyclische Enolether-Metathesevorstufe **132** zu überführen.^[138] Doch die Forscher gaben nach diesem Rückschlag nicht auf, sondern untersuchten weitere Methoden zur Olefinierung der Ester-Carbonylgruppe. Nach langem Experimentieren entdeckten sie schließlich, dass die Reaktion des Esters **130**, der eine andere Alken-Einheit in der Seitenkette trägt, unter modifizierten Takai-Utimoto-Bedingungen (um über das Titanalkyliden **131** zum entsprechenden Enolether **133** zu gelangen) in einer Ausbeute von 60%(!) den cycli-



Schema 25. Die Synthese komplexer Polyethergerüste durch eine Tandemsequenz aus Methylenierung und Ringschlussmetathese: Anwendung in der Totalsynthese von Gambierol (**135**) (Rainier et al., 2005).^[136]

schen Enolether **134** lieferte. Zusätzlich wurde das erwartete Produkt **133** in 30 % Ausbeute isoliert und anschließend durch eine Ringschlussmetathese mit dem Grubbs-Katalysator **3** der zweiten Generation in 60 % Ausbeute in das cyclische Produkt **134** überführt. Nachdem diese Hindernisse überwunden waren, stand dem Abschluss der Totalsynthese in wenigen weiteren Schritten nichts mehr im Wege.^[139]

Unsere Gruppe hat ein weiteres Verfahren entwickelt, das den Einsatz eines Cyclobutengerüsts als Templat für Tandem-Metathesereaktionen vorsieht (Schema 26). Dabei führt die Umsetzung des leicht verfügbaren Cyclobuten-1,2-diol-Derivats **138** mit dem Rutheniumkatalysator **3** der zweiten Generation (5 Mol-%) in Toluol bei 45 °C glatt zum Tetracyclus **141**, wobei die Chiralität des ursprünglichen Cyclobuten-

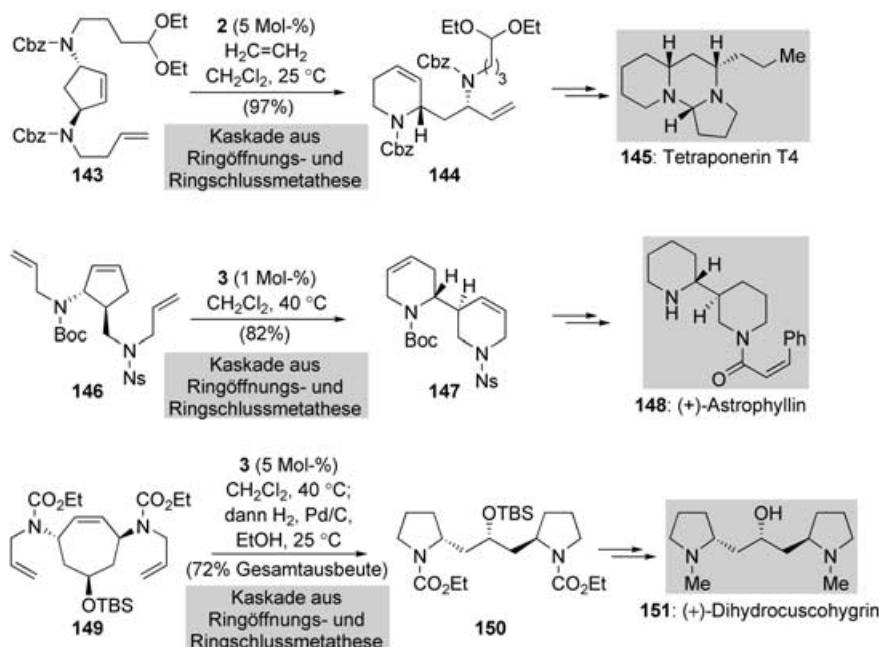


Schema 26. Eine Kaskade aus Ringöffnungs- und Ringschlussmetathese in der stereoselektiven Synthese von Polyethergerüsten (**142**) (Nicolaou et al., 2001).^[140]

rings vollständig auf das neu gebildete Pyransystem übertragen wird.^[140] Interessanterweise induzierte der Katalysator **2** der ersten Generation die gewünschte Reaktion nicht, obwohl er bei analogen Metathesen mit weniger gehinderten Substraten erfolgreich war.^[141] Daher kann ein alternativer Mechanismus mit einer Initiierung an der Cyclobuten-Alkeneinheit nicht ausgeschlossen werden. Zwar sind alle Schritte im Katalysezyklus reversibel (und daher im Prinzip die gesamte Transformation), ein derartiger Prozess verfügt jedoch über eine starke thermodynamische Triebkraft, die sowohl entropische (Freisetzung von Ethen) als auch enthalpische Faktoren (Aufhebung der Ringspannung) einschließt. Der Kaskadenprozess ist nicht nur zur Ringbildung nützlich: Die Epoxidierung von Diolefin **141** und anschließende stereospezifische Epoxidöffnung mit einer Reihe von Nucleophilen bietet einen direkten und flexiblen Zugang zu komplexen Molekülgerüsten, die leicht modifiziert werden können, um maßgeschneiderte Zwischenstufen für die Totalsynthese oder Verbindungsbibliotheken für biologische Screenings herzustellen. Diese Kaskadenprozesse mit sequenziellen Ringöffnungs- und Ringschlussmetathesen nennt man „Ringumlagerungsmetathesen“. Sie wurden insbesondere durch die Gruppe um

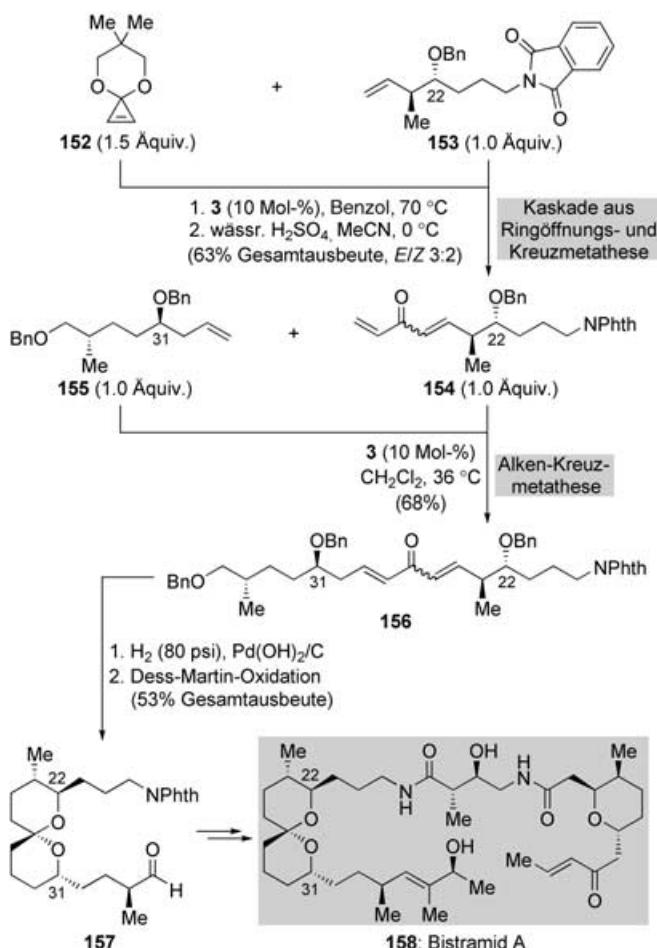
Blechert für elegante Synthesen von Alkaloid-Naturstoffen mit verschiedenartigen Strukturen genutzt, beispielsweise Tetraponerin T4 (**145**, Schema 27),^[142] (+)-Astrophyllin (**148**)^[143] und (+)-Dihydrocuscophygrin (**151**).^[144]

Eine Variation dieses Themas zeigt die Reaktionskaskade von Ringöffnungs- und Kreuzmetathese in einer neueren Synthese des Proteinkinase-C-Aktivators Bistrramid A (**158**, Schema 28) von Kozmin und Mitarbeitern.^[145] Bei der ersten wichtigen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung in ihrem einfallsreichen Ansatz zum Aufbau der Spiroketaldomäne des anvisierten Produkts wurde eine Mischung aus dem terminalen Alken **153** und einem leichten Überschuss (1.5 Äquiv.) des Cyclopropenacetals **152** mit dem Rutheniumkatalysator **3** der zweiten Generation (10 Mol-%) in Benzol bei 60 °C umgesetzt. Nach der sauren Hydrolyse der Produktmischung zur Spaltung der Acetal-Schutzgruppe wurde das Divinylketon **154** als Isomerengemisch erhalten; die schlechte Stereoselektivität (*E/Z* 3:2) war im weiteren Verlauf der Synthese aber nicht problematisch. Diese Kaskade aus Ringöffnungs- und Kreuzmetathese verläuft prinzipiell wie die Synthese von (+)-Asteriscanolid (**107**; Schema 21), nur dass hier anstelle von Ethen ein substituiertes Alken als Kupplungspartner dient. Ebenso wie die entsprechenden Cyclobutene reagieren auch die Cyclopropane hervorragend in Ringöffnungsmetathesen, da hierbei eine sehr große Ringspannung aufgehoben wird. Dabei sollte



Schema 27. Ringumlagerungsmetathesen in den Totalsynthesen von Tetraponerin T4 (**145**), (+)-Astrophyllin (**148**) und (+)-Dihydrocuscophygrin (**151**) (Blechert et al., 2000, 2003, 2002).^[142–144]

man beachten, dass dieser Tandemprozess im Unterschied zu der in Schema 26 beschriebenen Kaskade aus Ringöffnungs- und Ringschlussmetathese atomökonomisch ist (kein Ethen wird freigesetzt). Somit wird er durch enthalpische Faktoren angetrieben, die die negativen entropischen Faktoren (bei der Kombination von zwei Molekülen zu einem) überwiegen müssen. Das α,β -ungesättigte System in **154** kann weiter

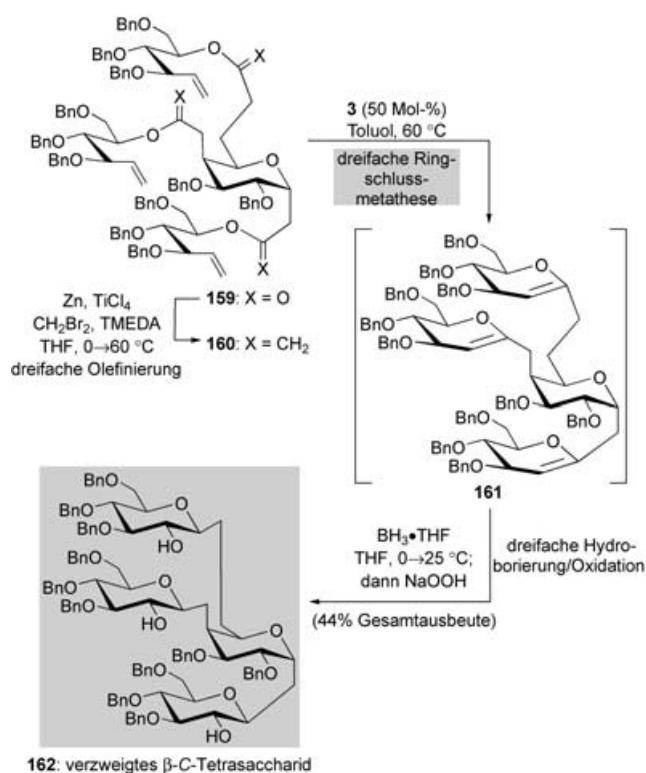


Schema 28. Mehrere Alken-Kreuzmetathesen in der enantioselektiven Totalsynthese von Bistramid A (**158**) (Kozmin et al., 2004).^[145]

modifiziert werden. Folgerichtig war der nächste Schritt eine gleichfalls durch den Rutheniumkomplex **3** katalysierte intermolekulare Kreuzmetathese, die zwei Fragmente, **154** und das Alken **155**, mit einer Ausbeute von 68 % zu **156** kuppierte. Interessanterweise erwies sich das entsprechende Acetal, das vor der sauren Hydrolyse erhalten wurde, als inert gegenüber der anschließenden Metathese. Dies könnte erklären, warum im ersten Metatheseschritt ausschließlich das Produkt eines einzigen Kreuzkupplungsschritts erhalten wurde. Obgleich sie auch in diesem Fall nicht von Bedeutung war, verdient die Stereoselektivität des Prozesses Beachtung: Beziiglich der neuen Bindung wurde ausschließlich das *E*-Isomer gebildet. Die Kreuzmetathese verlief auch insofern effizient, als jeweils ein Äquivalent der beiden Kupplungspartner ausreichte; in vielen Kreuzmetathesen muss dagegen eine der beiden Komponenten in einem (oft großen) Überschuss eingesetzt werden. Die Hochdruckhydrierung des Stereoisomerenengemisches von **156** bewirkte die Abspaltung der drei Benzyl-Schutzgruppen, die Hydrierung der beiden disubstituierten Doppelbindungen sowie die stereoselektive Spiroketalisierung in einem Schritt. Eine anschließende Dess-Martin-Oxidation des resultierenden primären Alkohols lieferte den Aldehyd **157**. Somit war ein bemerkenswert kurzen und effizienten Weg zum entscheidenden Spiroketalfragment **157**

entwickelt worden, von dem aus sie die Totalsynthese von (+)-Bistramid (**158**) auf direktem Wege vollendeten.

Doppel-, Dreifach- oder sogar Vierfach-Ringschlussmetathesen zur Synthese einer großen Bandbreite bicyclischer, tricyclischer bzw. tetracyclischer Ringsysteme aus substituierten acyclischen Vorstufen in einem einzigen Schritt durch Alken-Metathesechemie sind ausgiebig untersucht worden.^[146] Ein glänzendes Beispiel ist der neue Synthesansatz für verzweigte β -C-Tetrasaccharide von der Gruppe um Postema (Schema 29).^[147] Dem Methylenierungsprotokoll von Takai und Mitarbeitern^[138] folgend, wurde der Triester **159** in das entsprechende Hexaen **160** überführt, das anschließend mit Katalysator **3** (50 Mol-%, in fünf Portionen über



Schema 29. Eine dreifache Ringschlussmetathese in der Synthese eines neuartigen verzweigten β -C-Tetrasaccharids (**162**) (Postema und Piper, 2004).^[147]

2.5 h zugegeben) in Toluol bei 60 °C durch die gewünschte dreifache Ringschlussmetathese die Zwischenstufe **161** bildete. Diese wurde nicht isoliert, sondern direkt in einer regio- und stereoselektiven dreifachen Hydroborierung/Oxidation zum Tetrasaccharid **162** umgesetzt (44 % Gesamtausbeute bezogen auf **159**). Die relativ große Katalysatormenge lässt sich dadurch erklären, dass einerseits drei Metathesereaktionen katalysiert werden müssen und andererseits Ringschlussmetathesen mit elektronenreichen Enolethern schwieriger sind als mit einfachen, alkylsubstituierten Diensystemen.^[148, 149] Bemerkenswerterweise wurden beim Metatheseschritt keine konkurrierenden Makrocyclisierungen oder Oligomerisierungen beobachtet. Streng genommen kann man die vorliegende Metathese nicht als Kaskadenprozess

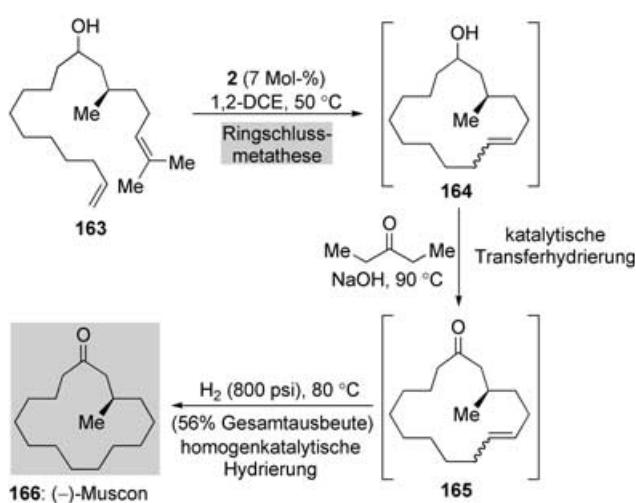
einstufen, da die einzelnen Ringschlussreaktionen unabhängig voneinander ablaufen; dennoch nimmt die Molekülkomplexität bei der gesamten Umsetzung von **159** zu **162** stark zu. Dabei finden neun voneinander unabhängige Umwandlungen statt (jede davon mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 91 %), und es werden drei neue Ringe und sechs neue Stereozentren gebildet, ohne dass auch nur eine Zwischenstufe gereinigt werden muss. Werden die Alken-Einheiten in einem Vorstufe klug angeordnet, so eröffnen mehrfache Ringschlussmetathesen Zugang zu einem breiten Spektrum an anellierten, spirocyclischen und polycyclischen Ringsystemen.

Unser letztes Beispiel in diesem Abschnitt unterstreicht die Vielseitigkeit von Rutheniumcarbenen wie **2** und **3**. Diese Komplexe sind nicht nur gute Metathesekatalysatoren, sondern sie haben sich auch in einer Reihe anderer Umwandlungen als effektive Präkatalysatoren bewährt, z.B. bei Hydrierungen, radikalischen Additionen und Vinylierungen terminaler Alkine.^[150,151] Dieses breite Aktivitätsspektrum wurde von Grubbs und Mitarbeitern in einer bemerkenswerten Synthese des natürlichen Duftstoffs (–)-Muscon (**166**, Schema 30) genutzt: In einem Eintopfprozess wurden Alken-

lenken. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch in einen Parr-Hydrierungsapparat überführt und unter H₂-Überdruck (800 psi) auf 80 °C erwärmt. Unter diesen Bedingungen wurden Rutheniumhydrid-Spezies erzeugt, die die 1,2-disubstituierte Alken-Einheit in Gegenwart der Keton-Carbonylgruppe chemoselektiv hydrierten. Erst als dieser Schritt abgeschlossen war, wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet, und man erhielt das gewünschte Produkt **166** in einer Gesamtausbeute von 56 % über die drei Schritte.^[153] Derartige „Tandemkatalysen“^[152] können Syntheseverfahren stark vereinfachen, und viele weitere aufregende Anwendungen werden zweifellos die Möglichkeiten dieser Vorgehensweise überzeugend darlegen.^[154]

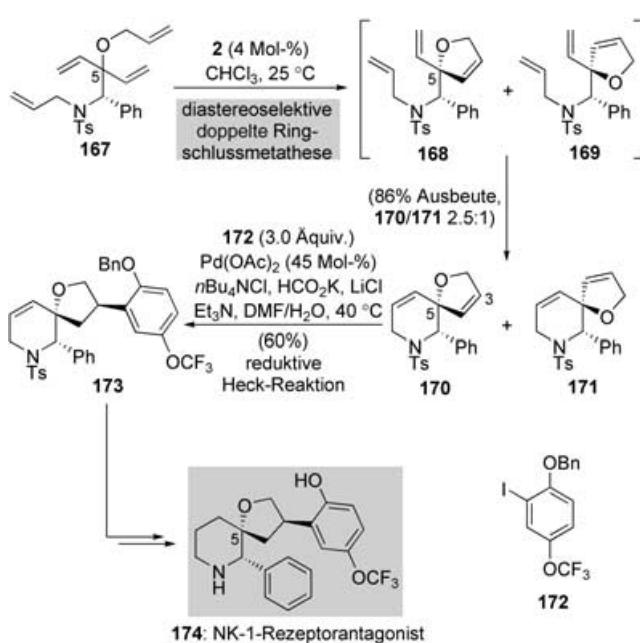
2.4. Diastereoselektive und enantioselektive Alken-Metathese

Beim Aufbau von Chiralitätszentren in Molekülen stößt die Alken-Metathesereaktion an eine Grenze. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden zwei Hauptmethoden erarbeitet: 1) diastereoselektive Ringschlussmetathesen von Systemen, die bereits Stereozentren enthalten, mit achiralen Metathesekatalysatoren und 2) enantioselektive Metathesen achiraler Substrate unter Verwendung chiraler Katalysatoren. Ein Beispiel für die erste Methode zeigt der neuartige Ansatz zur Synthese selektiver NK-1-Rezeptorantagonisten (z.B. **174**, Schema 31), der bei Merck entwickelt wurde.^[155,156] Der charakteristische Spirocyclus dieser Therapeutika wurde zuvor schrittweise aufgebaut, wobei unter anderem der Tetrahydrofuranring an das Piperidin-Gerüst einer enantiomerenreinen Vorstufe angeknüpft wurde.^[157] Daher wurden ein direkteres Konzept gesucht, bei dem das bicyclische Templat in einem einzigen Schritt aus einer acyclischen Vorstufe gebildet



Schema 30. Die „Tandemkatalyse“ in der enantioselektiven Synthese von (–)-Muscon (**166**) (Grubbs et al., 2001).^[152]

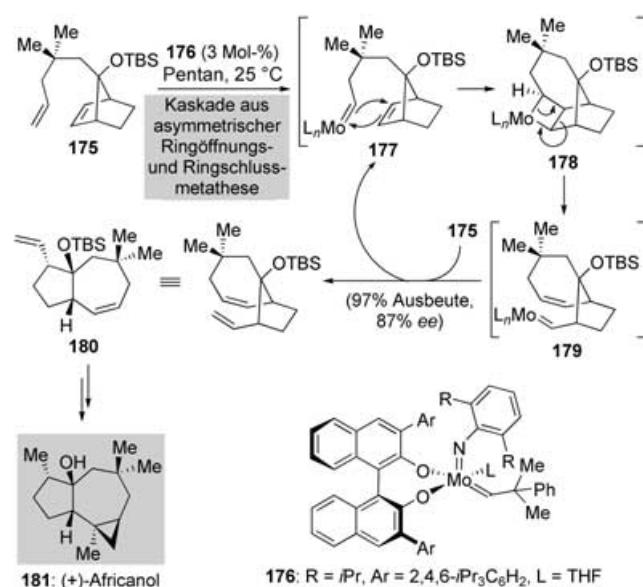
Ringschlussmetathese-, Wasserstofftransfer- und Hydrierungsreaktionen nacheinander durch Komplexe katalysiert, die sich ausschließlich von der Rutheniumcarben-Spezies **2** ableiten.^[152] Diese Sequenz begann mit der Ringschlussmetathese von Dien **163**, das eine ungeschützte sekundäre Hydroxygruppe enthält, mit dem Initiator **2** (7 Mol-%) in 1,2-Dichlorethan bei 50 °C zu einem Stereoisomerengemisch des makrocyclischen Alkens **164**. Die anschließende Zugabe von 3-Pentanon und NaOH zu dieser Lösung und Erhitzen zum Rückfluss leitete die rutheniumkatalysierte Transferdehydrierung unter Bildung des makrocyclischen Ketons **165** ein. Dabei wird der formal „H₂“ vom Alkohol **164** auf 3-Pentanon übertragen, das im Überschuss eingesetzt wurde, um die reversible Reaktion in die gewünschte Richtung zu



Schema 31. Eine diastereoselektive doppelte Ringschlussmetathese mit anschließender reduktiver Heck-Reaktion in der Synthese des NK-1-Rezeptorantagonisten **174** (Merck, 2001).^[155]

werden konnte: Man fand es in einer diastereoselektiven doppelten Ringschlussmetathese (Schema 31) des von (*S*)-Phenylglycin abgeleiteten Tetraens **167** mit dem Grubbs-Katalysator **2** der ersten Generation (4 Mol-%), die in CHCl_3 bei Raumtemperatur zur Bildung der Diastereomere **170** und **171** führte (Ausbeute 86 %, 70 % Diastereoselektivität). Auf dem Hauptreaktionsweg sollten sich zunächst die fünfgliedrigen Ringe der Dihydrofuran-Zwischenstufen **168** und **169** bilden, die anschließend einen zweiten, langsameren Ringchluss eingehen. Die Diastereoselektivität resultiert demnach aus dem ersten Schritt, in dem die Cyclisierung der *O*-Allylgruppe mit einer der beiden diastereotopen Vinylgruppen an C5 durch das benachbarte tertiäre Stereozentrum bevorzugt wird. Im Anschluss an die Trennung des Hauptisomers **170** von der unerwünschten Komponente **171** wurde in einer bemerkenswert chemo-, regio- und stereoselektiven reduktiven Heck-Reaktion der Arenring an die C3-Position des Dihydrofuranrings angeknüpft. Die so erhaltene tricyclische Verbindung **173** wurde in zwei weiteren Schritten in die Zielstruktur **174** überführt.

Trotz ihrer unbestreitbaren Eleganz sind diese diastereoselektiven Metatheseprozesse mit einer Reihe von Einschränkungen verbunden. Erstens müssen in der Vorstufe ein oder mehrere Stereozentren an bestimmten Stellen vorhanden sein, von denen aus sie den Reaktionsverlauf steuern können. Noch wichtiger ist jedoch, dass es generell nicht möglich ist, durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen selektiv beide möglichen Diastereomere des Produkts zu erhalten, da das Substrat den stereochemischen Verlauf der Reaktion bestimmt. In dieser Hinsicht wäre es ansprechender, die Asymmetrie durch chirale Metathesekatalysatoren einzuführen, da man so aus achiralen Molekülen im Prinzip jedes Produkt stereoselektiv erhalten könnte, indem man den entsprechenden Katalysator einsetzt. Die Gruppen um Schrock und Hoveyda haben in Zusammenarbeit chirale Molybdänkatalysatoren für die katalytische asymmetrische Alken-Metathese entwickelt. Vor kurzem haben Grubbs und Mitarbeiter chirale Rutheniumsysteme eingeführt;^[158] bis heute sind jedoch die Molybdänkomplexe die am Besten untersuchten Katalysatoren. Anwendungen dieser aufstrebenden Methode in der Totalsynthese sind immernoch selten, und da die katalytische asymmetrische Metathese vor kurzem in einem Aufsatz behandelt wurde,^[159] verdeutlichen wir ihr enormes Potenzial in der Synthese nur anhand eines hoch aktuellen Beispiels. Schrock, Hoveyda und Mitarbeiter entwickelten eine neuartige Kaskade aus asymmetrischer Ringöffnungs- und Ringschlussmetathese (Schema 32), um die zentrale bicyclische Struktur des Sesquiterpenoids (+)-Africanol (**181**) aufzubauen und so dessen Konfiguration zu bestätigen.^[160] Die Reaktion des leicht verfügbaren Dien **175** mit dem chiralen Molybdäncarben-Initiator **176** in Pentan bei Raumtemperatur führte nach 6 h in nahezu quantitativer Ausbeute (97%) und mit einer guten Enantioselektivität (87% ee) zur umgelagerten bicyclischen Struktur **180**. Interessanterweise konnte diese Reaktion in hoch konzentrierter Lösung durchgeführt werden (es wurde gerade ausreichend Pentan zugefügt, um den chiralen Katalysator zu lösen), ohne dass homodimere Produkte entstanden. Die enantioselektive Desymmetrisierung eines *meso*-Substrats, wie sie in dieser



Schema 32. Eine Kaskade aus asymmetrischer Ringöffnungs- und Ringschlussmetathese in der enantioselektiven Synthese von (+)-Africanol (**181**) (Schrock, Hoveyda et al., 2004).^[160]

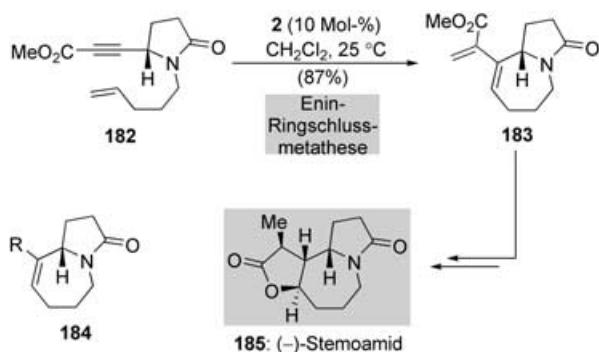
Metathesekaskade für **175** bewirkt wird, liegt den meisten asymmetrischen Alken-Metathesen als Prinzip zugrunde. Hier eröffnete die Kaskadensequenz einen direkten und enantioselektiven Zugang zu der fortgeschrittenen Zwischenstufe **180**, die bereits viele Strukturmerkmale des Naturstoffs **181** enthielt. Daraufhin konnten die elegante Totalsynthese ausgehend von der Zwischenstufe **180** in nur wenigen Schritten abgeschlossen werden.

3. Enin-Metathese

Die Enin-Metathese ist eine sehr nützliche Methode für den – oft auch stereoselektiven – Aufbau von 1,3-Diensystemen aus einfachen Vorstufen unter milden Bedingungen. Der Wert dieser Reaktion wird noch dadurch gesteigert, dass die so gebildeten 1,3-Diensysteme als vielseitige Zwischenstufen ihrerseits weitere selektive Umwandlungen (z.B. Cycloadditionen) eingehen können. Die wichtigste Anwendung besteht in der intramolekularen (Ringschluss-)Enin-Metathese, die eine besonders wirksame Methode zum Aufbau carbocyclischer und heterocyclischer Ringsysteme bereitstellt. Intermolekulare (Kreuzmetathese-)Reaktionen wurden bislang deutlich weniger genutzt, weil es schwierig war, hierbei auch nur annehmbare Selektivitäten zu erzielen. Doch auch auf diesem Gebiet gab es in den vergangenen Jahren umfassende Fortschritte. Bei der Enin-Metathese werden am häufigsten die als Initiatoren der Alken-Metathese bekannten Rutheniumcarbene eingesetzt, die sich auch in diesem Zusammenhang als ähnlich aktiv und tolerant gegenüber funktionellen Gruppen erwiesen haben.^[161] Hier werden wir einige elegante Anwendungen der Enin-Metathese in der Totalsynthese vorstellen.

3.1. Die Enin-Ringschlussmetathese

In wegweisenden Arbeiten demonstrierte die Gruppe um Mori bereits 1994 die Anwendbarkeit von Rutheniumcarbenkomplexen in der Enin-Metathese zur Bildung von fünf-, sechs- und siebengliedrigen Stickstoffheterocyclen.^[162] Bald darauf berichteten sie auch über die erste Enin-Metathese in einer Totalsynthese: Sie gelangten 1996 auf diese Weise zu dem tricyclischen Alkaloid (–)-Stemoamid (**185**, Schema 33).^[163] Dabei sollte zunächst ein stereoselektiver

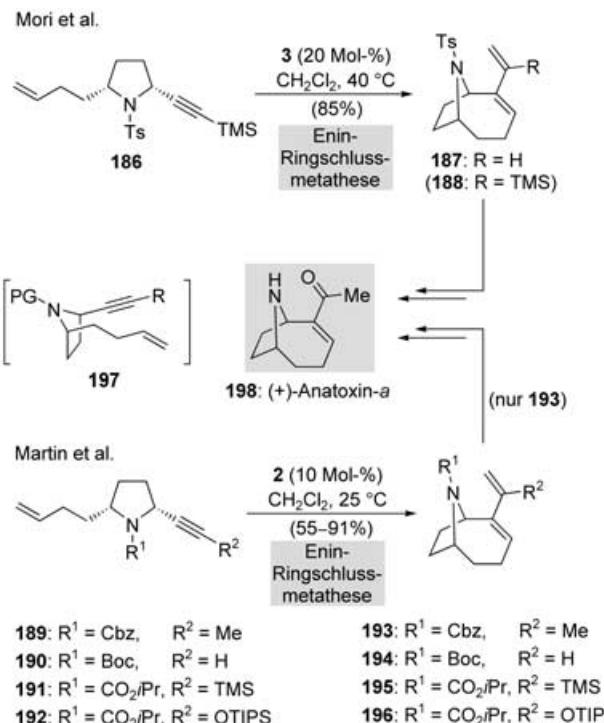


Schema 33. Die Enin-Ringschlussmetathese in der enantioselektiven Synthese von (–)-Stemoamid (**185**) (Mori und Kinoshita, 1996).^[163]

Weg zur bicyclischen Verbindung **183** etabliert werden, an deren Diensystem der dritte und letzte Ring der Struktur bequem anzuknüpfen wäre. Die bicyclische Zwischenstufe **183** könnte ihrerseits durch eine Enin-Ringschlussmetathese der Vorstufe **182** zugänglich sein. Diese Transformation gelang durch Umsetzung einer Lösung der Vorstufe **182** in CH₂Cl₂ mit dem Grubbs-Katalysator **2** der ersten Generation (4 Mol-%) bei Raumtemperatur, und das bicyclische Produkt **183** entstand in einer Ausbeute von 87% und ohne Verlust der stereochemischen Information an der empfindlichen propargylyschen Position. Die Reaktion ist umso bemerkenswerter, wenn man bedenkt, dass man mit Enin-Ringschlussmetathesen von Alkinsystemen mit Alkoxy carbonyl substituenten bereits schlechte Erfahrungen gemacht hatte: Zwar wurde die Cyclisierung selbst durch die Esterfunktion beschleunigt, aber die Ausbeuten waren niedrig, da sich typischerweise große Teile des empfindlichen kreuzkonjugierten Produkts während der Reinigung zersetzen.^[162] Die auffallende Diskrepanz bei der ausgezeichneten Ausbeute an Verbindung **183** wurde dadurch erklärt, dass dem Diensystem durch sterische Effekte eine nichtplanare Konformation aufgezwungen wird. So wird die Konjugation zwischen den beiden Alken- π -Systemen minimiert, was das System wiederum vor der Zersetzung schützt. Von der Zwischenstufe **183** aus führten wenige weitere Schritte zum Produkt **185**.^[164] Interessant ist dabei, dass die Bildung eines trisubstituierten Alkens wie **184** (Schema 33) durch eine einfache Alken-Metathese mit den zu jener Zeit verfügbaren Rutheniumcarben-Katalysatoren wie **2** schwierig, wenn nicht sogar unmöglich war.

Jüngere Anwendungen der Enin-Metathese bei der Alkaloid-Totalsynthese zeigen die kurzen Synthesen von (+)-

Anatoxin-*a* (**198**, Schema 34), die unabhängig voneinander und fast gleichzeitig in den Gruppen von Martin^[165] und Mori entwickelt wurden.^[166] Nicht nur die biologische Aktivität^[167] von Anatoxin-*a*, sondern auch seine ungewöhnliche N-ver-



Schema 34. Ansätze mit Enin-Ringschlussmetathesen bei der Totalsynthese von (+)-Anatoxin-*a* (**198**) (Martin et al., 2004; Mori et al., 2004).^[165, 166]

brückte bicyclische Struktur war ein Anreiz für eine Reihe eleganter Syntheseansätze.^[168, 169] Entscheidend für die Strategien der beiden Gruppen war die Entwicklung der Enin-Ringschlussmetathesen mit leicht verfügbaren *cis*-2,5-disubstituierten Pyrrolidinvorstufen, um den Bicyclus schnell aufzubauen. Anschließend würden Manipulationen an den Seitenketten sowie das Entschützen der Aminfunktionen die Totalsynthese vervollständigen. Olefin-Ringschlussmetathesen zum Aufbau N-verbrückter Bicyclen waren bekannt,^[170] dagegen war die Bildung derartiger Systeme durch entsprechende Enin-Metathesen noch nicht erforscht, was die vorgeschlagenen Schritte in einem noch helleren Licht erscheinen lässt. Beide Gruppen fanden heraus, dass die gewünschten Cyclisierungen ihrer Substrate bemerkenswert einfach und effizient verliefen. Martin und Mitarbeiter leiteten die Cyclisierung der Vorstufe **189** (R¹=Cbz, R²=Me) durch Umsetzung mit dem Grubbs-Katalysator **3** der zweiten Generation (10 Mol-%) in CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur ein, und sie erhielten die bicyclische Verbindung **193** in einer Ausbeute von 87%. Eine selektive oxidative Spaltung der weniger substituierten Doppelbindung, gefolgt von der Abspaltung der Cbz-Gruppe vom N-Atom, führte zu der Zielverbindung. Sie hatten bereits zuvor gezeigt, dass eine Reihe substituierter Alkine, beispielsweise **190**, **191** und **192**, durch Enin-Ringschlussmetathesen die entsprechenden bicycli-

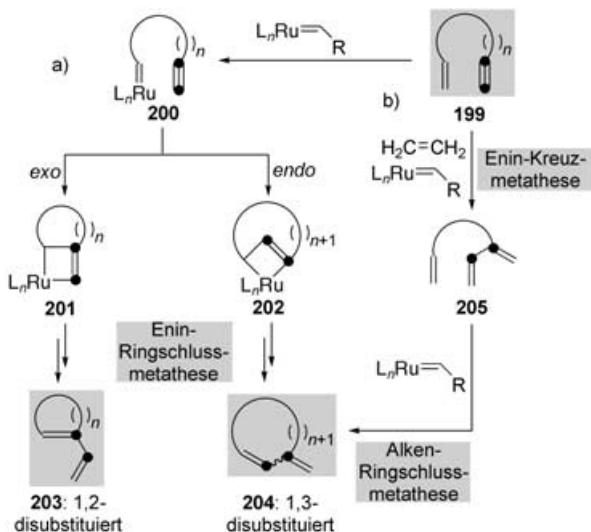
schen Systeme **194**, **195** bzw. **196** in guten Ausbeuten ergeben. Alle Bestrebungen, eine dieser Verbindungen in **198** zu überführen, scheiterten jedoch, und es gelang erst mit dem vierten Substrat, **193**, die letzte Hürde der Synthese zu überwinden. An diesem Beispiel wird deutlich, dass oft nur Ausdauer zum Erfolg führt – denn auf fast allen Synthesewegen lauern unerwartete Fallen!

Mori und Mitarbeiter fanden heraus, dass zwar in der Enin-Metathese des Alkins **186** mit dem Katalysator **3** (20 Mol-%) in siedendem CH_2Cl_2 das gewünschte bicyclische Gerüst gebildet wurde. Dabei trat eine unerwartete Desilylierung zu dem Dien **187** auf, das aber ebenfalls, durch selektive Oxymercurierung und Alkoholoxidation, in die Zielverbindung umgewandelt werden konnte. Dass diese Cyclisierungen auf einfache Weise gespannte bicyclische Systeme liefern, zeigt, wie nützlich es ist, in Substraten eine für die Cyclisierung vorteilhafte Konformation zu erzeugen. Im vorliegenden Fall bevorzugt die potenzielle $\text{A}^{1,3}$ -Spannung zwischen der Schutzgruppe am N-Atom und den Substituenten am *cis*-2,5-Pyrrolidinring das diaxiale Konformer **197**.^[171] Schließlich sollte erwähnt werden, dass die Gruppe um Aggarwal einen analogen Ansatz bei ihrer eleganten Synthese des verwandten Alkaloids (–)-Ferruginin angewendet hat. Dabei baute eine Enin-Ringschlussmetathese die gespannte zentrale Azabicyclo[3.2.1]octan-Struktur des Naturstoffs auf.^[172]

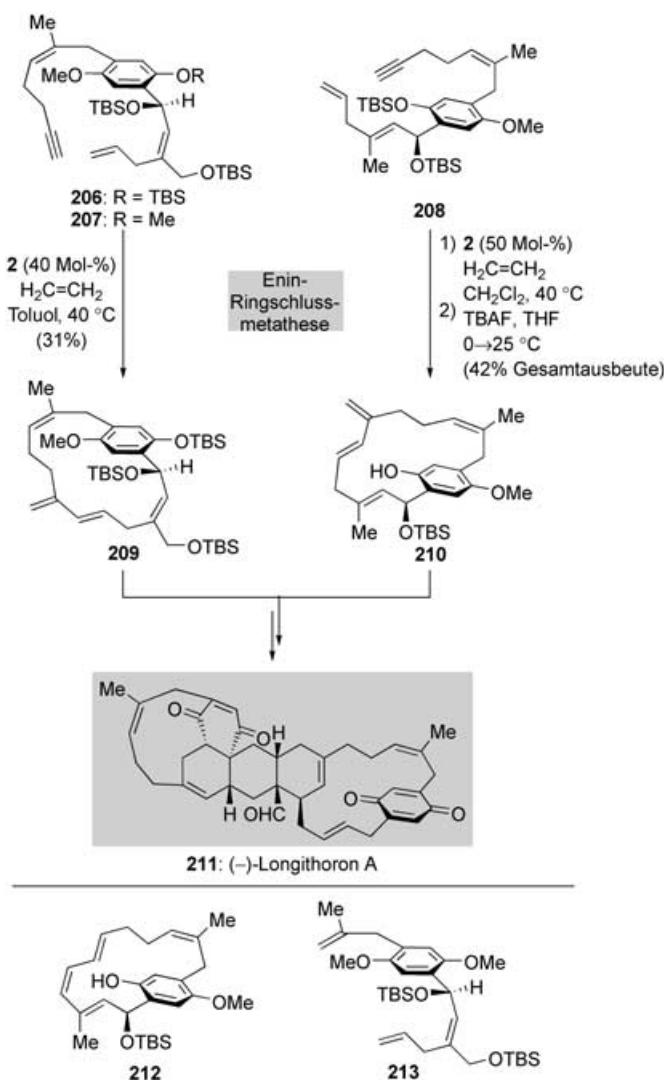
Die intramolekulare Enin-Metathese eignet sich gleichfalls zur Synthese makrocyclischer Ringsysteme, auch wenn sie dafür seltener verwendet wird als die Alken-Metathese. Bezuglich der Selektivität von Enin-Ringschlussmetathesen zur Synthese großer Ringe sind jedoch einige Aspekte zu beachten, die in anderen Metatheseprozessen nicht auftreten. Lee und Hansen haben diese Fragen zur Orientierung des Ringschlusses eingehend zusammengefasst.^[173] Wie in Schema 35 gezeigt, stehen der aus dem Enin **199** gebildeten Rutheniumcarben-Zwischenstufe **200** zwei Möglichkeiten offen: *exo*- oder *endo*-Ringschluss führen zu den unterschied-

lichen Metallacyclobuten-Zwischenstufen **201** bzw. **202**, die anschließend zu dem 1,2-disubstituierten Produkt **203** bzw. dem 1,3-disubstituierten Produkt **204** weiterreagieren. Die Produkte des *endo*-Ringschlusses haben ein Kohlenstoffatom mehr im Ring als die Produkte des *exo*-Ringschlusses. Welcher Ringschlussmodus im Einzelfall beobachtet wird, hängt zu einem großen Teil von den Einschränkungen ab, die durch die Brücke zwischen Alken- und Alkin-Einheit auferlegt werden. So entstehen normal- und mittelgroße Ringe bei der Enin-Ringschlussmetathese typischerweise unter *exo*-Ringchluss (wie die oben diskutierten Beispiele zeigen). Demgegenüber erfolgen Makrocyclisierungen wegen der höheren Flexibilität der Brücke im Allgemeinen durch *endo*-Ringchluss. Einen weiteren wichtigen Faktor hat die Gruppe von Mori in einem bahnbrechenden Beitrag hervorgehoben:^[174] die vorteilhafte Wirkung einer Ethenatmosphäre auf Makrocyclisierungen durch Enin-Metathesen.^[175] Unter diesen Bedingungen verläuft die Makrocyclisierung nicht mehr als direkte intramolekulare Enin-Metathese (die wegen der niedrigen effektiven Konzentration der reagierenden Termini per se langsam wäre), sondern sie folgt vermutlich einem zweistufigen Prozess, bei dem zunächst durch schnelle intermolekulare Enin-Kreuzmetathese der terminalen Alkin-Einheit mit Ethen (ein bekannter Prozess) das 2-substituierte Butadien **205** entsteht, das anschließend in einer gewöhnlichen intramolekularen Alken-Ringschlussmetathese reagiert. Mit den gegenüber sterischen Effekten empfindlichen Ruthenium-Metathesekatalysatoren sollte die Makrocyclisierung selektiv an der weniger gehinderten terminalen Doppelbindung der Butadien-Einheit stattfinden und **204**, das Produkt einer formalen *endo*-Enin-Metathese, bilden – und genau dies wurde experimentell beobachtet.^[176]

Die Regioselektivität von Enin-Metathesemakrocyclisierungen bereitete Shair und Mitarbeitern einiges Kopfzerbrechen, als sie die Totalsynthese des marinen Naturstoffs (–)-Longithoron A (**211**, Schema 36) abschließen wollten.^[177] Auf der Grundlage einer biogenetischen Hypothese der Gruppe um Schmitz^[178] entwickelten sie eine Sequenz aus inter- und intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen, die einen Großteil der beeindruckenden polycyclischen Struktur des Naturstoffs aufbaute. In diesem Ansatz entsprachen die makrocyclischen Schlüsselzwischenstufen **209** und **210** der „linken“ bzw. der „rechten“ Hälfte des Naturstoffs. Auf den ersten Blick erschien die stereoselektive Synthese dieser „einfachen“ Zwischenstufen immer noch kompliziert, doch die charakteristischen 1,3-disubstituierten Butadiensysteme in **209** und **210** deuteten an, dass Enin-Ringschlussmetathesen der entsprechenden Vorstufen **206** bzw. **208** erfolgreich sein könnten. Nach der obigen Diskussion (siehe Schema 35) könnte man dieses Vorhaben für trivial erachten, doch damals war die Enin-Metathese noch nie zur Synthese eines Makrocyclus angewendet worden, sondern nur für Synthesen kleinerer Ringe, bei denen immer die entsprechenden 1,2-disubstituierten cyclischen Produkte gebildet worden waren. Um die Frage nach der Selektivität makrocyclisierender Enin-Metathesen zu klären – 1,2- oder 1,3-Disubstitution? –, führte die Gruppe einige Modellstudien durch. Dabei stellte sich zum ersten Mal heraus, dass die gewünschten 1,3-disubstituierten Diensysteme bei der Bildung größerer Ringe bevor-



Schema 35. Modelle für die Makrocyclisierung durch Enin-Ringschlussmetathese: a) direkter Weg; b) zweistufiger Weg durch Enin-Kreuzmetathese und Alken-Ringschlussmetathese (Lee und Hansen, 2003).^[173]

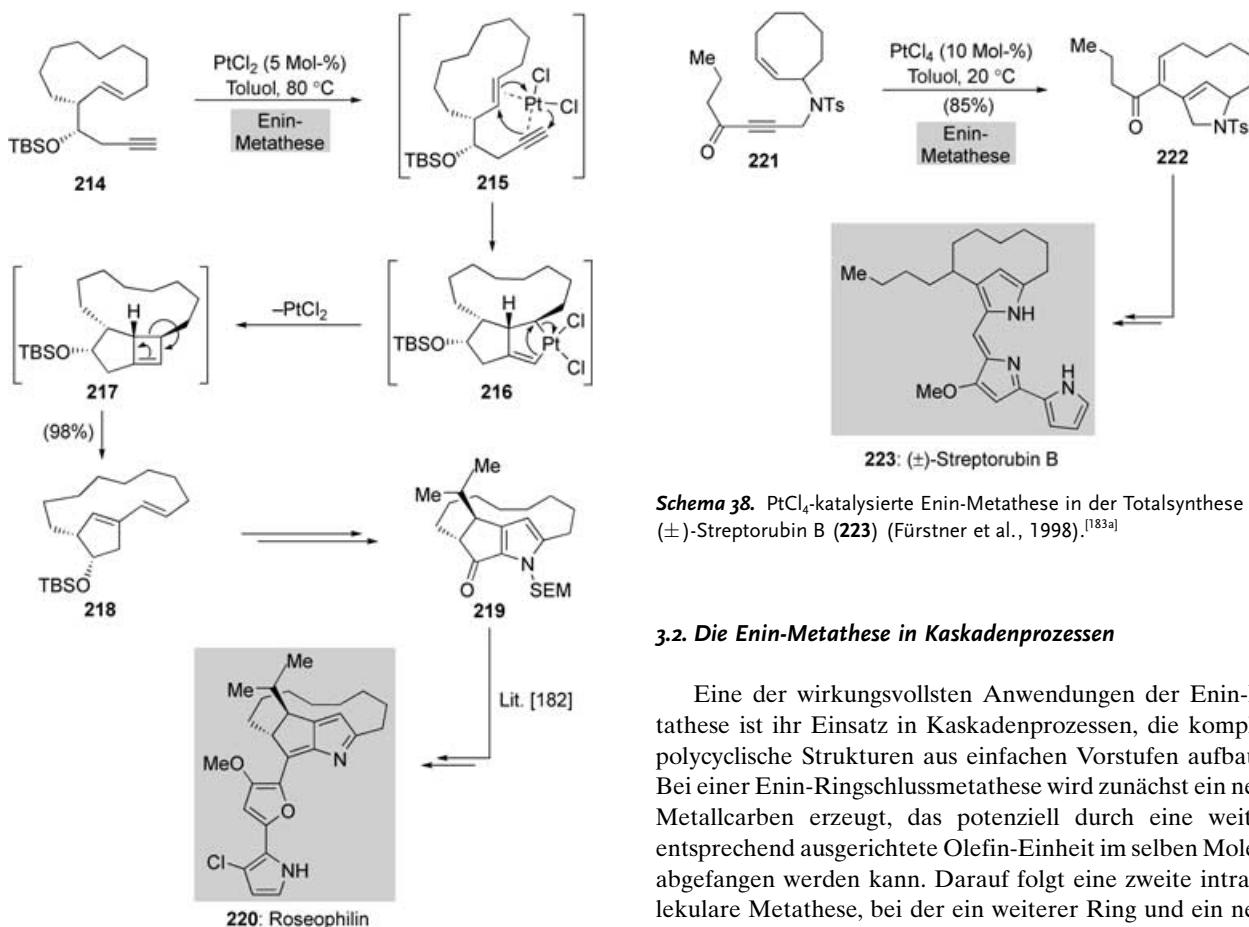


Schema 36. Makrocyclisierungen durch Enin-Ringschlussmetathesen in der enantioselektiven Totalsynthese von (–)-Longithoron A (**211**) (Shair et al., 2002).^[177]

zugt, wenn nicht sogar ausschließlich erhalten werden. Dieser Erfolg ließ sich auf das eigentliche System übertragen, und man erhielt nach kurzer Zeit die Zwischenstufen **206** und **208**. An diesem Punkt wird man bemerken, dass **206** und **208** scheinbar unnötige geschützte Hydroxygruppen in benzylierter Position enthalten, die in der Zielverbindung **211** nicht vorhanden sind. Diesen Substituenten fiel jedoch bei den Makrocyclisierungen eine Schlüsselrolle zu, denn sie sorgten dafür, dass selektiv nur die gewünschten Atropisomere der Cyclisierungsprodukte entstanden. Dabei sollten potentielle sterische Wechselwirkungen zwischen den benzylierten TBS-Ethergruppen und den phenolischen Hydroxyderivaten idealerweise die Makrocyclisierungen der Verbindungen **206** und **208** dahingehend steuern, dass sie selektiv über die gezeigten, energetisch günstigeren Konformere zu den gewünschten Atropisomeren verlaufen.^[179] In der Praxis gelang die Cyclisierung von Enin **208** mit dem Katalysator **2** (50 Mol-%) in siedendem CH_2Cl_2 in einer Ethenatmosphäre sowohl mit

ausgezeichneter Atropselektivität als auch mit sehr guter *E/Z*-Selektivität, und nach der selektiven Desilylierung der phenolischen Hydroxygruppe des Rohproduktgemisches mit TBAF wurde das gewünschte Paracyclophan **210** in 42% Gesamtausbeute erhalten. Als ein wichtiges Nebenprodukt entstand bei dieser Reaktion durch Makrocyclisierung unter Verlust einer Methylengruppe das Paracyclophan **212**.^[180] Die Makrocyclisierung von Enin **206** war dagegen weniger atropselektiv (3:1) und auch weniger selektiv bezüglich der Konfiguration der neu gebildeten endocyclischen Doppelbindung (*E/Z* 4:5:1); trotzdem konnte das gewünschte Produkt **209** in mäßigen Ausbeuten von 31% hergestellt werden. Ohne Ethenatmosphäre gelang die Makrocyclisierung weder mit Verbindung **206** noch mit **208**; somit verliefen die beiden Reaktionen wahrscheinlich über den zuvor angesprochenen zweistufigen Prozess. Bei einem Cyclisierungsversuch der Vorstufe **207** mit dem reaktiveren Rutheniuminitiator **3** erhielt man das unerwartete Produkt **213**, in dem die Seitenketten mit den Alkin-Einheiten abgespalten waren; das folgt vermutlich aus der höheren Aktivität dieses Katalysators gegenüber trisubstituierten Doppelbindungen. Ausgehend von den Zwischenstufen **209** und **210** konnte die Gruppe um Shair die Totalsynthese in wenigen Schritten abschließen. Die 1,3-Diensysteme von **209** und **210** nahmen dabei an den entscheidenden biomimetischen Diels-Alder-Reaktionen teil. Diese beachtliche Totalsynthese zeigte die ersten Anwendungen der Enin-Metathese bei der Bildung von Makrocyclen dient überdies als Messlatte für die Enin-Metathesechemie.

Die Enin-Metathese unterscheidet sich darin von den übrigen bislang diskutierten Metatheseprozessen, dass sie durch andere Katalysatoren als Metallcarbenkomplexe vermittelt werden kann. In diesen Fällen folgt die Reaktion vollkommen unterschiedlichen Mechanismen. Ein anschauliches Beispiel ist die formale Totalsynthese von Roseophilin (**220**, Schema 37) durch Trost und Doherty.^[181,182] Die Umsetzung des enantiomerenreinem Enins **214** mit PtCl_2 (5 Mol-%) in Toluol bei 80 °C leitete eine Sequenz ein, die die Spaltung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung und die Bildung zweier neuer, die Erweiterung eines makrocyclischen Ringes um zwei Kohlenstoffatome sowie den Einbau einer Brückenkopf-Alkengruppe umfasste und schließlich zum bicyclischen Produkt **218** als einzigmem Stereoisomer in der bemerkenswerten Ausbeute von 98% (!) führte. Das 1,3-Diensystem in Verbindung **218** war ein Angriffspunkt für die Umwandlung in die tricyclische Verbindung **219**, eine Zwischenstufe der bahnbrechenden Totalsynthese von Roseophilin (**220**) durch die Gruppe von Fürstner;^[183] somit war die formale Synthese des Naturstoffs abgeschlossen. Der vorgeschlagene Mechanismus für diese Umwandlung geht von einem Platin(II)↔Platin(IV)-Übergang aus, bei dem zunächst die Metallacyclopenten-Zwischenstufe **216** gebildet wird. Durch reduktive Eliminierung entsteht das Cyclobuten **217**, das unter den Reaktionsbedingungen eine (von der Aufhebung der Ringspannung angetriebene) konrotatorische elektrocyclische Ringöffnung zu **218** eingeht. Eine große Bandbreite an elektrophilen Spezies, von weiteren Übergangsmetallkomplexen (z. B. $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$, $[\text{IrCl}(\text{CO})_3]_n$ und zahlreichen Palladacyclen) bis hin zu einfachen, nicht redoxakti-



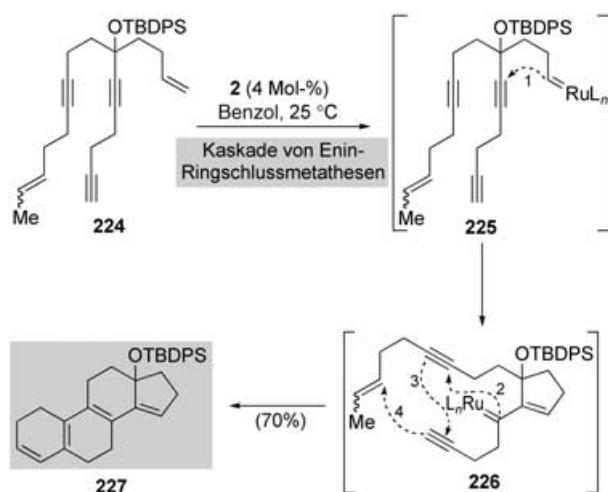
Schema 37. PtCl_2 -katalysierte Enin-Metathese in der formalen Synthese von Roseophilin (220) (Trost und Doherty, 2000).^[181]

ven Lewis- und Brønsted-Säuren (z.B. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, AlCl_3 und HBF_4), katalysieren derartige Reaktionen ebenfalls effektiv. In diesen Fällen wurden alternative Mechanismen vorgeschlagen, die unter anderem formale kationische Zwischenstufen einschließen.^[184] Diese „Gerüstumlagerungen“ sind von den Metallcarben-katalysierten Prozessen zu unterscheiden, sie führen jedoch zu den gleichen Ergebnissen wie Enin-Metathesen.^[185] Gleich wie man sie bezeichnen mag – die Reaktionen bieten einen atomökonomischen Zugang zu komplexen Molekülen mithilfe eines basischeren Katalysatorsystem. Ein weiteres Beispiel für diese Art von Enin-Metathese ist die Synthese von Streptorubin B (223, Schema 38) durch die Gruppe um Fürstner, bei der die Metathese von Enin 221 mit einer katalytischen Menge an PtCl_4 (10 Mol-%) das bicyclische Pyrrolophan 222 in einer Ausbeute von 85 % ergab.^[183a] Dieselbe Umsetzung gelang auch mit den Katalysatoren $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ oder HBF_4 , allerdings mit niedrigeren Ausbeuten (64 % bzw. 57 %).

Schema 38. PtCl_4 -katalysierte Enin-Metathese in der Totalsynthese von (\pm)-Streptorubin B (223) (Fürstner et al., 1998).^[183a]

3.2. Die Enin-Metathese in Kaskadenprozessen

Eine der wirkungsvollsten Anwendungen der Enin-Metathese ist ihr Einsatz in Kaskadenprozessen, die komplexe polycyclische Strukturen aus einfachen Vorstufen aufbauen. Bei einer Enin-Ringschlussmetathese wird zunächst ein neues Metallcarben erzeugt, das potenziell durch eine weitere, entsprechend ausgerichtete Olefin-Einheit im selben Molekül abgefangen werden kann. Darauf folgt eine zweite intramolekulare Metathese, bei der ein weiterer Ring und ein neues Metallcarben gebildet werden; diese Schritte können sich anschließend wiederholen. Die ersten Tandem-Enin-Metathesen wurden von Grubbs und Mitarbeitern beschrieben,^[186] die später auch über das in Schema 39 veranschaulichte Beispiel berichteten.^[187] Der Rutheniumkatalysator 2 (4 mol %) setzte in Benzol bei Raumtemperatur eine Kaskadensequenz in Gang, die ausgehend von der acyclischen Vorstufe 224 in einer Ausbeute von 70 % zur steroidalen Verbindung 227 führte. Dabei wurden vier neue Kohlenstoff-



Schema 39. Eine Kaskade von Enin-Ringschlussmetathesen baut das Steroidgerüst von 227 auf (Grubbs et al., 1996).^[187]

Kohlenstoff-Bindungen und vier neue Ringe regioselektiv aufgebaut. Ausgelöst wurde dieser Prozess vermutlich durch die Einführung des Rutheniumalkylidens an der terminalen Alken-Einheit der Ausgangsverbindung **224** unter Bildung der Carbenspezies **225**, die anschließend in einer Enin-Ringschlussmetathese mit der am nächsten stehenden Drei-fachbindung unter Bildung der Zwischenstufe **226** reagierte. Die ungesättigten Positionen dieses Substrats gingen der Reihe nach drei weitere Metatheseschritte ein. An dieser Staffelmetathese beteiligten sich alle Alkin-Enheiten, bevor die Polycyclisierungskaskade durch den abschließenden Alken-Ringschlussmetathese-Schritt beendet wurde. Mit einer geschickten Anordnung ungesättigter Positionen in einer acyclischen Vorstufe wären Folgen von beliebig vielen Ringschluss-Schritten denkbar.

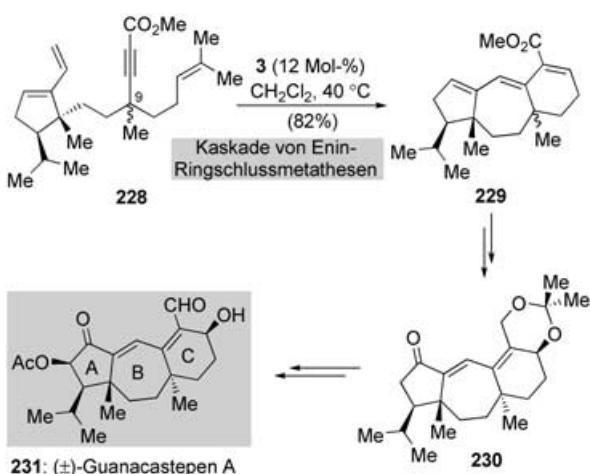
Die Gruppe um Hanna bediente sich vor kurzem eines solchen Tandem-Ringschlussprozesses bei der formalen Synthese von Guanacastepen A (**231**, Schema 40).^[188] Danisheff-

dieser Transformation ausschlaggebend, da der weniger aktive Rutheniumkatalysator **2** in früheren Untersuchungen ähnliche Reaktionen nicht effektiv vermittelt hatte.^[191] Die bemerkenswerte Selektivität dieses Kaskadenprozesses beruhte einmal mehr darauf, dass die Reaktion gezielt an einer bestimmten Position in der Vorstufe **228** ausgelöst wurde (an der sterisch am wenigsten gehinderten terminalen Alken-Einheit), um den gewünschten regiochemischen Verlauf sicherzustellen. Ebenso wichtig ist es, dass ausgehend von der Trien-Zwischenstufe **229** das Keton **230** erhalten werden konnte. Mit der Synthese dieser späten Zwischenstufe in der ersten Totalsynthese von Guanacastepen A (**231**) durch die Gruppe um Danishefsky war die formale Synthese des Naturstoffs abgeschlossen.^[192]

3.3. Die Enin-Kreuzmetathese

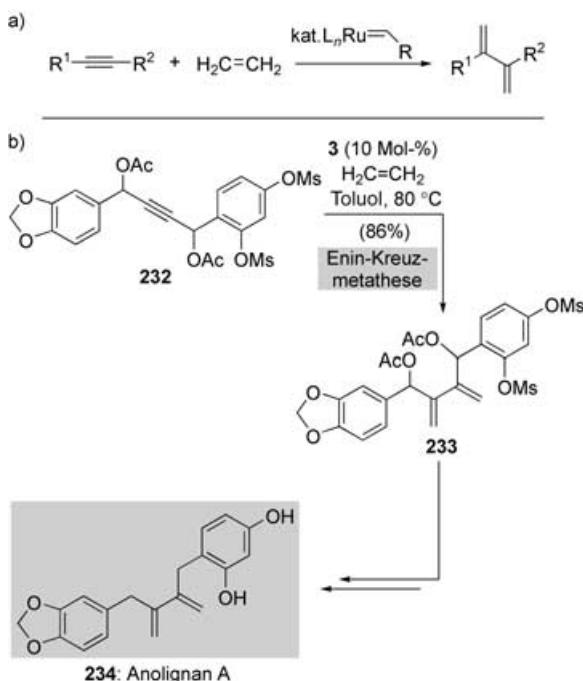
Im Unterschied zu intramolekularen Prozessen, die allgemein zuverlässig und selektiv sind und außerdem hohe Ausbeuten liefern, hat die intermolekulare Enin-Metathese (Enin-Kreuzmetathese) relativ selten Anwendung bei der Synthese komplexer Moleküle gefunden, obwohl sie unter Fragmentkupplung nützliche acyclische 1,3-Diensysteme aufbaut.^[193] Das größte Problem bei der intermolekularen Metathese zwischen einem Alken und einem Alkin ist die Selektivität: Es können nicht nur potenziell drei unterschiedliche Arten von intermolekularen (Alken-, Alkin- und Enin-) Metathesen auftreten, sondern auch die Bildung von *E/Z*-Stereoisomerengemischen des durch Kreuzmetathese erzeugten Diens kann ein gravierendes Problem sein. Derzeit scheint es, dass der Erfolg einer intermolekularen Enin-Metathese sehr von den Substraten abhängt, und es ist noch nicht möglich, das Ergebnis dieser Reaktionen zuverlässig vorauszusagen.

Ethen wird am häufigsten als Alkenkomponente in der intermolekularen Enin-Metathese eingesetzt (Schema 41a). Damit ist das für Synthesen wichtige 2,3-disubstituierte (2-substituierte für terminale Alkine, R² = H) Butadien-Strukturmotiv besonders bequem zugänglich. Dieses Protokoll wurde von der Gruppe um Mori eingeführt und in der Synthese von Anolignan A (**234**, Schema 41b) angewendet.^[194] Die Kreuzmetathese des internen Alkins **232** in einer Ethenatmosphäre unter Normaldruck wurde durch **3** (10 Mol-%) in Toluol bei 80°C initiiert und lieferte in einer Ausbeute von 86 % das gewünschte Butadien-Derivat **233**, von dem aus die Totalsynthese durch einige Routineschritte abgeschlossen wurde. Diese Bedingungen waren eine Verbesserung gegenüber der Kreuzmetathese mit dem Rutheniumkatalysator **2** der ersten Generation (10 Mol-%, CH₂Cl₂, 25°C), bei der eine niedrigere Ausbeuten an **233** resultierte (65 %). Eine Heteroatomsubstitution an einer oder beiden propargylychen Positionen des Alkin-Kupplungspartners ist notwendig, um bei diesen Kreuzmetathesen mit dem Katalysator **2** zumindest zufriedenstellende Ausbeuten zu erhalten, wogegen der aktivere Katalysator **3** eine viel größere Auswahl an terminalen und internen Alkinen umsetzt.^[195] Ethen unter Atmosphärendruck ist für diese Reaktionen üblicherweise ausreichend; der Gruppe um Diver zufolge



Schema 40. Eine Kaskade von Enin-Ringschlussmetathesen in der formalen Synthese von (\pm)-Guanacastepen (231) (Hanna et al., 2004).^[188]

skys Gruppe beschrieb die erste Totalsynthese dieses tricyclischen Diterpens im Jahre 2002,^[189] ein Jahr später veröffentlichten Snider und Mitarbeiter eine formale Synthese.^[190] In beiden eleganten Synthesen wurde die zentrale tricyclische Struktur schrittweise aufgebaut, indem zunächst der siebengliedrige Ring an ein Cyclopentanderivat anelliert wurde, bevor der verbleibende sechsgliedrige Ring eingeführt wurde (d.h. A → AB → ABC). In ihrer beispiellosen Synthese dieses Terpengerüsts bauten Hanna und Mitarbeiter das charakteristische tricyclische Ringsystem von Guanacastepen A (231) in einem einzigen Schritt aus einer monocyclischen Vorstufe mit A-Ring-Teilstruktur durch eine Tandem-Enin-Ringschlussmetathese auf (A → ABC). Der leicht zugängliche Ester 228 (als 1:1-Gemisch der Epimere am C9-Stereozentrum) durchlief die gewünschte Cyclisierungskaskade bei der Reaktion mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (12 Mol-%) unter Rückfluss in CH₂Cl₂ und lieferte ausschließlich die tricyclische Verbindung 229 mit einer Ausbeute von 82 %. Der Katalysator 3 war für den Erfolg



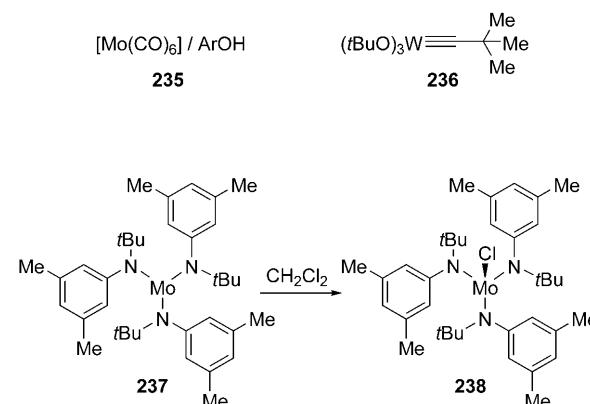
Schema 41. Die Enin-Kreuzmetathese: a) allgemeines Schema; b) Anwendung in der Totalsynthese von Anolignan A (234) (Mori et al., 2002).^[194a]

können bestimmte träge Reaktionen außerdem durch einen Ethen-Überdruck beschleunigt werden.^[196]

Die ersten Enin-Kreuzmetathesen mit substituierten Alkenen unter Bildung acyclischer 1,3-disubstituierter Butadiensysteme wurden 1997 von der Gruppe um Blechert beschrieben.^[197] Diese Prozesse sind seither vielfach angewendet und verbessert worden;^[198] unter anderem wurden elegante Kaskadenreaktionen entwickelt.^[199] Die erste Anwendung einer Enin-Kreuzmetathese mit einem anderen Alken als Ethen in einer Totalsynthese steht allerdings noch aus.^[200]

4. Alkin-Metathese

Trotz der mechanistischen Parallelen zwischen der Alkin-Metathese und der weiter verbreiteten Alken-Metathese katalysieren die bekannten, routinemäßig in der Alken-Metathese verwendeten Carbenkatalysatoren (z.B. **1**, **2** und **3**) die entsprechenden Alkin-Metathesen nicht. Stattdessen steht für diese Reaktionen ein eigenes Sortiment an Übergangsmetallkatalysatoren zur Verfügung. Die drei am häufigsten verwendeten Katalysatoren zeigt Schema 42: Das klassische Mortreux-System **235**^[25] (später von Bunz und Mitarbeitern verbessert)^[201] besteht aus $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ und einem Phenol als Additiv (z.B. 4-Chlorphenol). In situ bilden sich eine oder mehrere schlecht definierte katalytisch aktive Spezies. Diese einfachen Katalysatorsysteme sind jedoch nur begrenzt kompatibel mit polaren funktionellen Gruppen und den hohen Temperaturen (ca. 140–150 °C), die benötigt werden, um die katalytische Aktivität aufrechtzuhalten. Ein wichtiger Fortschritt in der rationalen Entwicklung von Katalysatoren für die Alkin-Metathese waren die

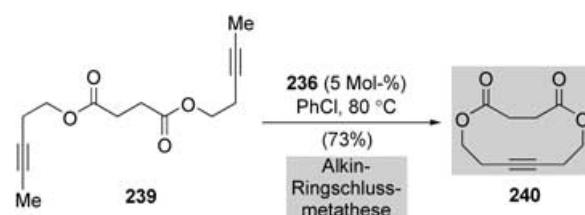


Schema 42. Häufig verwendete Initiatoren für die Alkin-Metathese.

wohldefinierten Wolframalkyldin-Komplexe von Schrock und Mitarbeitern; als Beispiel ist der am häufigsten eingesetzte Katalysator **236** gezeigt.^[202] Kürzlich führte die Gruppe von Fürstner den Chloromolybdänkomplex **238** ein. Dieser wirkungsvolle Prækatalysator für die Alkin-Metathese^[203–205] entsteht durch die In-situ-Aktivierung des entsprechenden Triamidokomplexes **237** mit CH_2Cl_2 als Chlorquelle. Die Wolfram- und Molybdänkomplexe **236** bzw. **238** ergänzen einander bezüglich Anwendungsbreite, Aktivität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, und sie vermitteln anspruchsvolle Umwandlungen üblicherweise effizienter als die Mortreux-Katalysatoren **235**.

4.1. Die Alkin-Ringschlussmetathese

Seit ihrer Entdeckung vor mehr als zwanzig Jahren hat die Alkin-Metathese nur sporadisch und begrenzt Anwendung in der organischen Synthese gefunden.^[206] In einem bahnbrechenden Bericht beschrieb die Gruppe um Fürstner 1998 detailliert die ersten Alkin-Ringschlussmetathesen (Schema 43 zeigt ein Beispiel).^[207,208] Dass diese lehrreichen ersten Beispiele jetzt, nur wenige Jahre später, extrem bescheiden erscheinen, zeigt, wie schnell sich das Feld entwickelt. Die Umsetzung von Diin **239** mit einer katalytischen Menge des Schrock-Wolframinitiators **236** (5 Mol-%) in Chlorbenzol bei 80 °C führte glatt zur Cyclisierung, aus der das zwölfgliedrige Cycloalkin **240** in einer Ausbeute von 73 % hervorging. Einige Merkmale dieser Reaktion sollen eingehender besprochen werden: Erstens sind terminale Alkine schlechte Substrate für Alkin-Metathesen, da sie die Katalysatoren inaktivieren und zur Polymerisation neigen. Daher

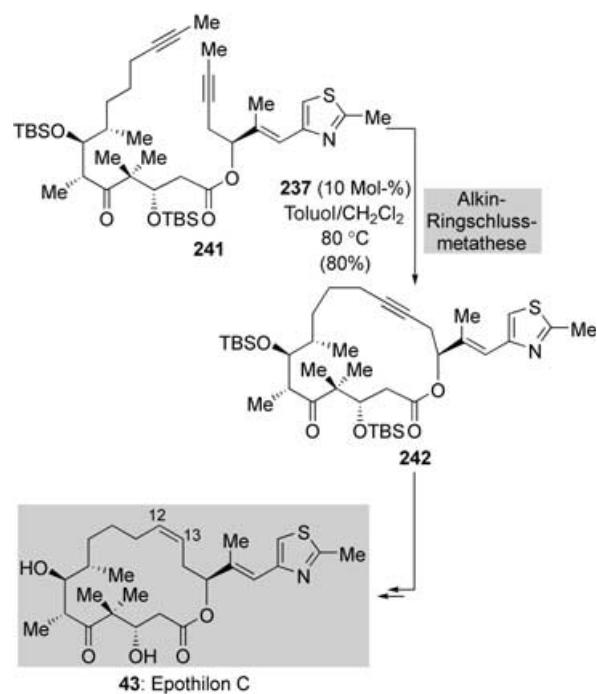


Schema 43. Eine der ersten Anwendungen der Alkin-Ringschlussmetathese (Fürstner und Seidel, 1998).^[207]

verwendet man routinemäßig methylsubstituierte Alkine, nicht nur, weil diese ausreichend reaktiv sind, sondern auch, weil das Nebenprodukt (2-Butin) flüchtig ist und leicht entfernt werden kann. Zweitens haben die geometrischen Einschränkungen durch die Alkin-Einheit und die im Produkt resultierende Spannung es bislang verhindert, kleinere Systeme als zwölfgliedrige Ringe in vernünftigen Ausbeuten durch eine Alkin-Ringschlussmetathese herzustellen,^[209] sodass der Prozess auf Makrocyclisierungen beschränkt ist. Schließlich sei die interessante empirische Beobachtung erwähnt, dass Alkin-Ringschlussmetathesen im Allgemeinen sogar schneller verlaufen als die entsprechenden Makrocyclisierungen durch Alken-Ringschlussmetathesen.

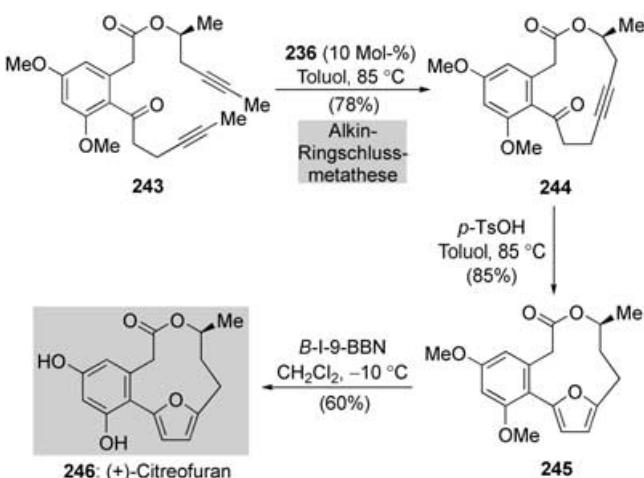
Der größte Nutzen der Alkin-Ringschlussmetathese ergibt sich jedoch aus der Möglichkeit zur selektiven Umwandlung des gebildeten Alkinsystems. Besonders die Alkin-Ringschlussmetathese mit einer anschließenden stereoselektiven Reduktion der Dreifachbindung ist ein effizienter indirekter Weg zu *E*- oder *Z*-konfigurierten makrocyclischen Alkenen. Wie wir gesehen haben, werden Makrocyclisierungen durch Alken-Ringschlussmetathese durch die Bildung von Stereoisomeren erschwert, wobei die Produktverteilung oft nicht vorhersagbar ist und bei scheinbar minimalen Änderungen in der Struktur der Vorstufe drastisch variiert. Dies kann die Produktisolierung und die Ausbeute stark beeinträchtigen, besonders in einem späten Stadium einer mehrstufigen Synthese. Ein Beispiel sind die zahlreichen Ansätze zur Totalsynthese von Epothilon C **43** (Schema 10): Es ist interessant, dass drei der frühesten Totalsynthesen (in den Gruppen von Nicolaou,^[68] Danishefsky^[69] und Schinzer^[71]) die C12-C13-Doppelbindung durch Alken-Ringschlussmetathese erfolgreich, wenn auch nur wenig stereoselektiv aufbauten. Trotzdem hat man in der Folge konventionellen Olefinierungsmethoden den Vorzug gegeben, bei denen die Alken-Konfiguration besser gesteuert werden kann.^[210] Kürzlich erprobte die Gruppe um Fürstner eine neue Metathesetechnik zur stereoselektiven Synthese des natürlichen *Z*-C12-C13-Isomers von Epothilon C: Auf eine Alkin-Ringschlussmetathese des Diins **241** (Schema 44) sollte eine Lindlar-Hydrierung folgen. Die gewünschte Makrocyclisierung des Substrats **241** gelang mit der Triamidomolybdän-Katalysatorvorstufe **237** (10 Mol-%) in Toluol/CH₂Cl₂ bei 80 °C binnen acht Stunden mit einer sehr guten Ausbeute von 80%.^[211] Nur zwei weitere Schritte, darunter die chemo- und stereoselektive Hydrierung der Dreifachbindung unter Lindlar-Bedingungen, lieferten anschließend die Zielverbindung **43**.^[203b] Dabei unterscheidet der Katalysator exakt zwischen den Alkin-Einheiten und der Doppelbindung in der Vorstufe **241** (Alken-Systeme sind allgemein inert gegenüber Alkin-Metathesekatalysatoren). In diesem Fall musste der Katalysator unempfindlich gegenüber dem Schwefel- sowie dem basischen Stickstoffatom des Thiazolrings sein, die den Schrock-Katalysator **236** vergiftet hätten.

Die Gruppe um Fürstner nutzte diese Folge aus Alkin-Ringschlussmetathese und Lindlar-Reduktion bei der stereoselektiven Synthese einer Reihe weiterer makrocyclischer Naturstoffe,^[212] wodurch die Vielseitigkeit, breite Anwendbarkeit und die milden Bedingungen dieser Methode deutlich wurden. In diesem Zusammenhang sollte die Entwicklung



Schema 44. Eine Alkin-Ringschlussmetathese in der Totalsynthese von Epothilon C (**43**) (Fürstner und Mitarbeiter, 2001).^[211]

milder Umwandlungen von Alkinen in die entsprechenden *E*-Alkene erwähnt werden.^[213,214] Die Alkingruppen in durch Alkin-Ringschlussmetathese gebildeten Cycloalkinen können nicht nur hydriert, sondern in vielerlei Weise umgewandelt werden. Den ersten Vorstoß in dieses Gebiet wagte kürzlich die enantioselektive Synthese von (+)-Citrofuran (**246**, Schema 45). Ein flüchtiger Blick auf die Molekülstruktur zeigt nicht sofort, dass das makrocyclische Ringsystem durch eine Alkin-Metathese erzeugt wurde, die zudem einen Anknüpfunkt für den Aufbau des Furanrings einführt.^[215] Das leicht erhältliche Diin **243** cyclisierte mit dem Wolfram-

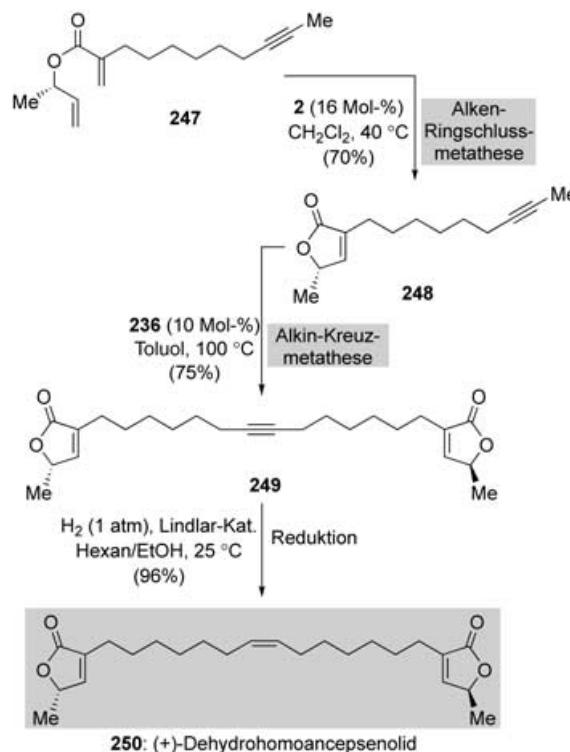


Schema 45. Eine Alkin-Ringschlussmetathese in der enantioselektiven Synthese von (+)-Citrofuran (**246**) (Fürstner et al., 2003).^[215]

alkylidin-Katalysator **236** (10 Mol-%) in Toluol bei 85 °C binnen einer Stunde in 78 % Ausbeute zu der bicyclischen Verbindung **244** mit einem zwölfgliedrigen Ring. Ihren glatten Verlauf verdankt diese Makrocyclisierung wahrscheinlich teilweise dem Vorliegen des aromatischen Rings, der die Ausgangsverbindung **243** konformationell stark einschränkt. Im Cyclisierungsschritt wurden auch alle für den Aufbau des Furanrings benötigten Elemente eingeführt. Somit wurde die leicht gespannte Dreifachbindung des Cycloalkins **244** unter sauren Bedingungen für einen nucleophilen Angriff durch die benachbarte Keton-Carbonylgruppe zugänglich, der eine transannulare Cycloaromatisierung zum Tricyclus **245** einleitete.^[216] Das vollständig synthetisierte Gerüst der Zielverbindung musste daraufhin nur noch an den phenolischen Hydroxygruppen entschützt werden, um die kurze Totalsynthese abzuschließen.^[217] Diese Reihenfolge im Ringaufbau (erst Makrocyclus, dann Furanring) hat einen bemerkenswerten strategischen Vorteil: Das tricyclische Gerüst des Naturstoffs ist etwas gespannt, und ein Großteil dieser Spannungsenergie folgt aus der kinetisch bevorzugten Bildung eines fünfgliedrigen Rings. Bei der umgekehrten Reihenfolge (erst Furan, dann Makrocyclus) müsste zur Macrocyclisierung, die ohnehin entropisch weniger günstig ist,^[218] eine zusätzliche Energiebarriere überwunden werden.

4.2. Die Alkin-Kreuzmetathese

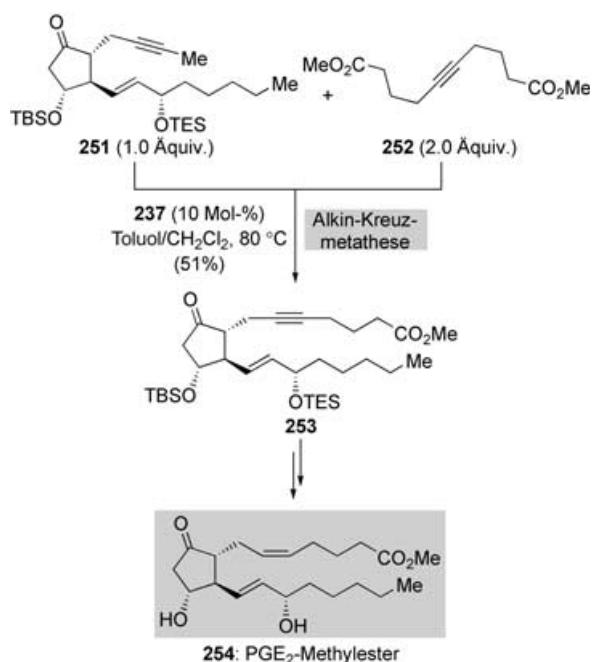
Die Alkin-Kreuzmetathese eignet sich auch zur selektiven und effizienten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung. Bisher dient die Alkin-Kreuzmetathese die Metathesepolymerisation acyclischer Diin (ADIMET) hauptsächlich zur Herstellung von Poly(*p*-phenylenethinylen)-artigen Verbindungen (PPE), konjugierten organischen Polymeren für eine Reihe nützlicher Einsatzgebiete.^[219] Vor kurzem wurden auch die ersten Anwendungen in der Naturstoffsynthese entwickelt. Wie die entsprechenden Alken-Kreuzmetathesen werden Alkin-Kreuzmetathesen üblicherweise in zwei große Klassen unterteilt: Dimerisierungen und Kettenverlängerungsprozesse. Eine Dimerisierung in der von Fürstner und Dierkes beschriebenen kurzen Synthese von (+)-Dehydrohomoancepsenolid (**250**, Schema 46)^[220] zeigt den Stand der Technik bei der Entwicklung von Metathesekatalysatoren. Die C_2 -Symmetrie der trügerisch einfachen Zielstruktur legt als retrosynthetischen Schnitt den Bruch der zentralen Zkonfigurierten Doppelbindung nahe, die sich in der Synthese stereoselektiv durch die Alkin-Kreuzmetathese von Butenolid **248** und eine anschließende Lindlar-Hydrierung aufbauen ließe. Der Schlüsselschritt bei der Bildung von Butenolid **248** wäre wiederum die Alken-Ringschlussmetathese von Enoat **247**, die durch die 24-stündige Umsetzung von **247** mit dem Grubbs-Katalysator **2** der ersten Generation (16 Mol-%) in siedendem CH_2Cl_2 gelang. Diese ausgesprochen chemoselektive Reaktion verlief nur dank der modulierten Reaktivität des Katalysators ohne Enin-Metathese als Nebenreaktion. Der aktiver Katalysator **3** der zweiten Generation unterschied nicht strikt zwischen den Alkin- und der Alkengruppe der Vorstufe **247**. In dieser Reaktion wurde außerdem kein $Ti(OiPr)_4$ als Cokatalysator benötigt, wie dies oft bei Ring-



Schema 46. Sequentielle Alken-Ringschlussmetathese und Alkin-Kreuzmetathese in der Totalsynthese von (+)-Dehydrohomoancepsenolid (**250**) (Fürstner und Dierkes, 2000).^[220]

schlussmetathesen ähnlicher Substrate mit dem Grubbs-Katalysator **2** der ersten Generation der Fall ist.^[221] Das Butenolid **248** dimerisierte mit dem Schrock-Katalysator **236** (10 Mol-%) in Toluol bei 100 °C zum Alkin **249** in einer Ausbeute von 75 %, und die anschließende Lindlar-Hydrierung führte die Totalsynthese zu Ende. In diesem zweiten Metatheseschritt wurde die Chemoselективität invertiert, denn der dabei verwendete Katalysator aktivierte die Dreifachbindung selektiv in Gegenwart einer Alken-Einheit. Diese Synthese veranschaulicht, dass mit den heute verfügbaren Metathesekatalysatoren unterschiedliche ungesättigte Positionen im selben Molekül selektiv zur Reaktion gebracht werden können.

Die ersten Beispiele für Alkin-Metathesen zur Kettenverlängerung wurden ebenfalls von der Gruppe um Fürstner im Zuge einer Prostaglandin-Synthese beschrieben (Schema 47).^[222] Ihnen gelang die selektive Kreuzmetathese des (durch eine Dreikomponentenkupplung erhältlichen) Cyclopentanons **251**^[223] mit einem Überschuss des symmetrischen Alkins **252** in Gegenwart von Komplex **237** und CH_2Cl_2 (als aktivierendem Agens) in Toluol bei 80 °C. Das gewünschte Produkt **253** entstand in einer Ausbeute von 51 %, und es wurden keine Nebenprodukte aus der Homodimerisierung der Ausgangsverbindung **251** gefunden, was auf sterische Effekte zurückzuführen sein könnte. Diese Umwandlung bestätigt die ausgezeichnete Selektivität des Katalysatorsystems, das erneut in Gegenwart von Alken- sowie polaren, koordinierenden Keton- und Estergruppen ausschließlich mit



Schema 47. Die Alkin-Kreuzmetathese in der enantioselektiven Synthese von PGE₂-Methylester (254) (Fürstner und Mitarbeiter, 2000).^[222]

den Alkin-Einheiten reagierte, und die schonenden Bedingungen der Methode, durch die das empfindliche β -Hydroxyketon-Motiv des Cyclopantanrings unangetastet blieb. Das Potenzial der Alkin-Metathese für Synthesen ist offenkundig, doch erst die Anwendung in verschiedenen Gebieten wird zeigen, wie allgemein und vorhersagbar dieser Prozess ist.^[224]

5. Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen Jahren haben Metathesereaktionen die chemische Synthese stark beeinflusst. Einige der aufregendsten Anwendungen in der Totalsynthese sind in diesem Aufsatz hervorgehoben. Es ist erstaunlich, wie schnell die Synthesechemiker die Olefin-Metathese und die verwandten Enin- und Alkin-Metathesen angenommen und für hoch produktive Anwendungen genutzt haben. Trotz dieses Fortschritts sind den Reaktionen jedoch immer noch Grenzen gesetzt: So kann das *E/Z*-Verhältnis olefinischer Produkte oft nur schlecht vorausgesagt und gesteuert werden (außer bei kleinen und normalgroßen Ringen), und in vielen Reaktionen sind große Katalysatormengen erforderlich, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Weiterhin fehlen effiziente chirale Katalysatoren für asymmetrische Prozesse.

Ohne Frage werden die beeindruckenden Erfolge zur Entwicklung besserer Katalysatoren führen, die zumindest einige der Probleme lösen und noch spektakulärere Anwendungen ermöglichen werden. Wenn auch der „Glanz des Neuen“ verblassen wird, werden diese Reaktionen ihre Leistungsfähigkeit stets aufs Neue unter Beweis stellen, wenn es darum geht, kreative Synthesen für komplexe Moleküle und Naturstoffe zu entwerfen. Die Metathesereak-

tionen konkurrieren bei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen in Totalsynthesen bereits mit den bewährten palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen,^[4] und es kann kein Zweifel bestehen, dass diese beiden Verfahren die Arbeitsweise der Synthesechemiker entscheidend geprägt haben.

Abkürzungen

Ac	Acetyl
B-I-9-BBN	9-Iod-9-borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl
Cbz	Benzoyloxycarbonyl
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DC	Dünnschichtchromatographie
1,2-DCE	1,2-Dichlorethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	N,N-Dimethylformamid
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methansulfonyl
MS	Molekularsieb
NAP	2-Naphthylmethyl
Ns	4-Nitrobenzolsulfonyl
pBrBz	4-Brombenzoyl
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Phth	Phthalimid
Piv	Pivaloyl
PMB	4-Methoxybenzyl
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TBS	tert-Butyldimethylsilyl
TES	Triethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts	4-Toluolsulfonyl

Wir möchten voller Stolz und Freude unseren Mitarbeitern danken, deren Namen in den Literaturangaben erscheinen und deren Beiträge die beschriebenen Arbeiten so fruchtbar und angenehm gestaltet haben. Wir danken auch Professor Phil S. Baran für die hilfreichen Diskussionen. Ein großer Dank gilt den National Institutes of Health (USA), dem Skaggs Institute for Chemical Biology, der George E. Hewitt Foundation, Amgen, Merck, Novartis und Pfizer für die Unterstützung unseres Forschungsprogramms.

Eingegangen am 31. Januar 2005
Übersetzt von Dr. Thomas Fritzsche, Heidelberg

- [1] *Grignard Reagents: New Developments* (Hrsg.: H. G. Richey), Wiley, Chichester, **2000**, S. 418.
- [2] Ein Überblick über die Diels-Alder-Reaktion in der Totalsynthese: K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698.
- [3] K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann.* **1997**, 1283–1301.
- [4] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489 in diesem Heft.
- [5] Eine umfassende Abhandlung der Metathesereaktionen und ihrer Anwendungen: *Handbook of Metathesis, Vols. 1, 2 & 3* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [6] Aufsätze über die Alken-Metathese: a) B. Schmidt, J. Hermanns, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 223–267; b) S. J. Connolly, S. Blechert, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *11*, 93–124; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; d) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450. Eine Übersicht zur Olefin- und Enin-Metathese: J. Prunet, L. Grimaud in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, Vol. 1* (Hrsg.: A. R. Katritzky, R. J. K. Taylor), Elsevier, Oxford, **2005**, S. 669–722.
- [7] a) K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, **1997**, S. 496; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 166–172; c) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.
- [8] J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176.
- [9] C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7808–7809.
- [10] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594.
- [11] a) R. H. Grubbs, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265–3267; b) R. H. Grubbs, D. D. Carr, C. Hoppin, P. L. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478–3483.
- [12] a) J. McGinnis, T. J. Katz, S. Hurwitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605–606; b) T. J. Katz, J. McGinnis, C. Altus, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 606–608; c) T. J. Katz, S. J. Lee, N. Acton, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4247–4250; d) T. J. Katz, N. Acton, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4251–4254; e) S. J. Lee, J. McGinnis, T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7818–7819.
- [13] T. J. Katz, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3070–3079; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3010–3019.
- [14] Aufsätze zur die Enin-Metathese: a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382; b) C. S. Poulsen, R. Madsen, *Synthesis* **2003**, 1–18; c) M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 133–154.
- [15] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695–705.
- [16] T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 737–738.
- [17] a) B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636–1638; b) B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824–832.
- [18] Kürzlich wurde über analoge Gallium(III)-katalysierte Gerüstumlagerungen von Eninen berichtet: N. Chatani, H. Inoue, T. Kotsuma, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10294–10295.
- [19] C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813–814.
- [20] Ein Aufsatz über übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierungen: B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1–18.
- [21] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049–6050.
- [22] N. Chatani, H. Inoue, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433–4436.
- [23] a) N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics* **1996**, *15*, 901–903; b) A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863–11869.
- [24] Aufsätze über die Alkin-Metathese: a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307–2320; b) T. Lindel in *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 27–35; c) U. H. F. Bunz, L. Kloppenburg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 503–505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 478–481.
- [25] A. Mortreux, M. Blanchard, *Chem. Commun.* **1974**, 786–787.
- [26] Eine heterogenkatalysierte Alkin-Metathese (bei Temperaturen zwischen 200 und 450 °C) wurde bereits früher beschrieben: F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Chem. Commun.* **1968**, 1548–1549.
- [27] J. Mulzer, E. Öhler, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *12*, 269–366.
- [28] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
- [29] Übersichten zur Verwendung von Molybdänimidoalkyliden-Katalysatoren in der Alken-Metathese: a) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740–4782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592–4633; b) R. R. Schrock, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8141–8153; c) R. R. Schrock, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 1–36.
- [30] Ein wohldefinierter Rhodium(VII)-Katalysator für die Alken-Metathese wurde von der Gruppe um Schrock entwickelt, hat jedoch keine verbreitete Anwendung gefunden. R. Toreki, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2448–2449.
- [31] S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975.
- [32] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [33] Aufsätze über N-heterocyclische Carbenliganden in der Übergangsmetallkatalyse: a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1342–1363; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309; b) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2257–2282; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162–2187.
- [34] a) 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; b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250; c) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678; d) J. Huang, H.-J. Schanz, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **1999**, *18*, 5375–5380; e) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787–4790.
- [35] Diese Untersuchungen gingen auf eine bahnbrechende Arbeit von Herrmann und Mitarbeitern zurück, die beide Phosphanliganden im Rutheniumkomplex der ersten Generation durch N-heterocyclische Carbenliganden ersetzt hatten: T. Weskamp, W. C. Schattenmann, M. Spiegler, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631–2633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493.
- [36] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [37] Beispiele zur Entwicklung neuer Metathesekatalysatoren: a) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2509–2511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403–2405; b) S. J. Connolly, A. M. Dunne, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3989–3993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835–3838; c) J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954–4955; d) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236–3253.

- [38] Ein Aufsatz über die Synthese von Sauerstoff- und Stickstoffheterocyclen durch Ringschlussmetathese: a) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238. Ein Aufsatz über die Synthese von Phosphor- und Schwefelheterocyclen durch Ringschlussmetathese: b) M. D. McReynolds, J. M. Dougherty, P. R. Hanson, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239–2258. Eine Übersicht zur Totalsynthese von Piperidin- und Pyrrolidin-Alkaloiden mit einer Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt: c) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693–3712.
- [39] K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, H. J. Mitchell, F. L. van Delft, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1975–1977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1874–1876.
- [40] Ein Aufsatz über Anwendungen der Alken-Metathese und verwandter Reaktionen in der Kohlenhydratchemie: R. Roy, S. K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, 519–529.
- [41] Die abschließende Totalsynthese dieses komplexen Oligosaccharids: a) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, H. Suzuki, R. M. Rodriguez, O. Baudoin, K. C. Fylaktakidou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3523–3528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3334–3339; b) K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, H. J. Mitchell, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3529–3534; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3340–3345; c) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3535–3540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3345–3350; d) K. C. Nicolaou, R. M. Rodríguez, H. J. Mitchell, H. Suzuki, K. C. Fylaktakidou, O. Baudoin, F. L. van Delft, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3095–3115; e) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, K. C. Fylaktakidou, R. M. Rodríguez, H. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3116–3148; f) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, R. M. Rodríguez, K. C. Fylaktakidou, H. Suzuki, S. R. Conley, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3149–3165.
- [42] A. Nickel, T. Maruyama, H. Tang, P. D. Murphy, B. Greene, N. Yusuff, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300–16301.
- [43] S. Kim, J. Winkler, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 387–399.
- [44] M. Blanco-Molina, G. C. Tron, A. Macho, C. Lucena, M. A. Calzado, E. Muñoz, G. Appendino, *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 767–778, zit. Lit.
- [45] Eine Übersicht zur „Inside-outside“-Isomerie: R. W. Alder, S. P. East, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2097–2111.
- [46] Der erfolgreiche Aufbau dieser Brückenkopf-Verknüpfung mit der korrekten Konfiguration: a) J. H. Rigby, B. Bazin, J. H. Meyer, F. Mohammadi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 799–801; b) R. L. Funk, T. A. Olmstead, M. Parvez, J. B. Stallman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *58*, 5873–5875.
- [47] Weitere Totalsynthesen von Ingenol: a) K. Tanino, K. Onuki, K. Asano, M. Miyashita, T. Nakamura, Y. Takahashi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1498–1500; b) J. D. Winkler, M. B. Rouse, M. F. Greaney, S. J. Harrison, Y. T. Jeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726–9728. Eine formale Totalsynthese: c) K. Watanabe, Y. Suzuki, K. Aoki, A. Sakakura, K. Suenaga, H. Kigoshi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7802–7808.
- [48] Ringöffnende Metathesepolymerisationen sind in der industriellen Produktion von Polymeren weit verbreitet und haben große ökonomische Bedeutung: M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2056, zit. Lit.
- [49] H. Tang, N. Yusuff, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1563–1566.
- [50] Ein verwandter Metatheseansatz zur zentralen ABC-Ring-Struktur von Ingenol: H. Kigoshi, Y. Suzuki, K. Aoki, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3927–3930.
- [51] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- [52] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973–9976.
- [53] Ein aktueller Syntheseansatz zur zentralen „inside-outside“-tetracyclischen Struktur von Ingenol durch Ringschlussmeta-
- these: O. L. Epstein, J. K. Cha, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 123–125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 121–123.
- [54] P. A. Evans, J. Cui, S. J. Gharpure, A. Polosukhin, H.-R. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702–14703.
- [55] Übersichten zur Verwendung temporärer Siliciumbrücken in der organischen Synthese: a) L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813–854; b) M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253–1277.
- [56] Über die erste Anwendung einer Ringschlussmetathese unter Siliciumverbrückung in einer Totalsynthese berichtete die Gruppe von Eustache im Rahmen ihrer eleganten Synthese von Attenol A: P. Van de Weghe, D. Aoun, J.-G. Boiteau, J. Eustache, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4105–4108.
- [57] Weitere Beispiele für Ringschlussmetathesen unter Siliciumverbrückung: a) B. A. Harrison, G. L. Verdine, *Org. Lett.* **2001**, *2*, 2157–2159; b) S. E. Denmark, S.-M. Yang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1749–1752; c) T. M. Gerash, M. Chyttil, M. T. Didiuk, J. Y. Park, J. J. Urban, S. P. Nolan, G. L. Verdine, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3999–4000; d) A. Briot, M. Bujard, V. Gouverneur, S. P. Nolan, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517–1519; e) T. R. Hoye, M. A. Promo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1429–1432; f) P. A. Evans, V. S. Murthy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768–6769; g) G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324–7325.
- [58] P. A. Evans, J. Cui, G. P. Buffone, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1734–1737.
- [59] Weitere Totalsynthesen von Mucocin: a) S. Takahashi, A. Kubota, T. Nakata, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4945–4948; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4751–4754; b) S. Takahashi, T. Nakata, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5739–5752; c) S. Bäurle, S. Hoppen, U. Koert, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1341–1344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263–1266; d) P. Neogi, T. Doundoulakis, A. Yazbak, S. C. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11279–11284.
- [60] Esterbrücken haben als eine weitere Art temporärer Brücken Anwendung in Ringschlussmetathesen gefunden. Siehe zum Beispiel: G. L. Natrass, E. Diez, M. M. McLachlan, D. J. Dixon, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 586–590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 580–584.
- [61] Ein Aufsatz zur Synthese mittelgroßer Ringe durch Ringschlussmetathese: M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153–2157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2076.
- [62] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3410–3415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3276–3281; b) G. Vassilikogiannakis, I. Margaros, M. Tofi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 205–208; c) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, C. J. N. Mathison, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8872–8888.
- [63] Zur Steuerung des stereochemischen Verlaufs von Ringschlussmetathesen bei der Bildung mittelgroßer Ringsysteme ist eine Reihe weiterer Konzepte entwickelt worden. Ausgewählte Beispiele: a) A. Fürstner, K. Radkowski, C. Wirtz, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061–7069 (selektive Bildung des *E*- oder *Z*-Isomers durch kinetisch bzw. thermodynamisch kontrollierte Ringschlussmetathese); b) A. Ivkovic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1221–1224 (eine Ringschlussmetathese/Grob-Fragmentierungs-Strategie zur Bildung von *Z*-konfigurierten Cycloalkenen mittlerer Ringgröße); c) E. A. Couladouros, A. P. Mihou, E. A. Bouzas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 977–980 (Konformation der Metathesestufen: Die An- oder Abwesenheit intramolekularer Wasserstoffbrücken führt zu *Z*- bzw. *E*-konfigurierten Cycloalkenen).
- [64] a) M. Inoue, K. Miyazaki, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12013–12018; b) M. Inoue, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4551–4554; c) M. Hirama, T. Oishi, H. Uehara, M.

- Inoue, M. Maruyama, H. Oguri, M. Satake, *Science* **2001**, 294, 1904–1907.
- [65] Z. Xu, C. W. Johnson, S. S. Salman, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10926–10927.
- [66] Für eine erfolgreiche Makrocyclisierung unerlässliche Parameter: A. Fürstner, G. Siedel, N. Kindler, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8215–8230.
- [67] Epothilone in Chemie, Biologie und Medizin: K. C. Nicolaou, A. Ritzén, K. Namoto, *Chem. Commun.* **2001**, 1523–1535, zit. Lit.
- [68] a) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 170–173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 166–168; 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.
- [69] D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10073–11092.
- [70] Die Gruppe um Danishefsky berichtete zuvor im Rahmen der ersten Totalsynthese von Epothilon C über einen Ansatz ohne Metathese: A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2801–2803.
- [71] a) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 543–544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 523–524; b) D. Schinzer, A. Bauer, O. M. Böhm, A. Limberg, M. Cordes, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2483–2491.
- [72] Beispiele für Variationen in der *E/Z*-Selektivität: J. Prunet, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2932–2936; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2826–2830, zit. Lit.
- [73] Beispiele sowie eine Diskussion dieses Konzepts: A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5286–5298, zit. Lit.
- [74] Eine allgemeine Diskussion: *Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Methods, Vols. 1 & 2* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [75] Ringschlussmetathesen mit polymergebundenen Substraten: J.-U. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348–350.
- [76] 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.
- [77] R. E. Maleczka, Jr., L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward III, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2841–2844.
- [78] Eine ähnliche Beobachtung beschreibt T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1123–1125.
- [79] Die ursprünglich vorgeschlagene Struktur von Amphidinolid A wurde ebenfalls etwa gleichzeitig von den Gruppen um Pattenden und Trost synthetisiert. Beide Gruppen bestätigten, dass sie nicht mit dem Naturstoff übereinstimmt. a) H. W. Lam, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 526–529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 508–511; b) B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. A. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12420–12421.
- [80] B. M. Trost, P. E. Harrington, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5028–5029.
- [81] Beispiele für Metathesen in den Totalsynthesen weiterer Amphidinolid-Naturstoffe: a) A. K. Ghosh, G. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3704–3705; b) C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15512–15520; c) A. K. Ghosh, C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2374–2375; d) A. Fürstner, C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4958–4960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4763–4766.
- [82] a) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2203–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2097–2101; b) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 307–319; c) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 320–326.
- [83] Ein Aufsatz über die Totalsynthese und die biologische Beurteilung makrocyclischer Glycolipide: A. Fürstner, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 943–958.
- [84] S. Barluenga, P. Lopez, E. Moulin, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3549–3552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3467–3470.
- [85] Analoge Ringschlussmetatheseansätze zur Synthese des strukturell verwandten Naturstoffs Radicicol wurden von der Gruppe um Danishefsky beschrieben: a) R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10903–10908; b) Z.-O. Yang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9602–9603.
- [86] Beispiele für die Regioselektivität bei Ringschlussmetathesen von Dien-En-Systemen: L. A. Paquette, K. Basu, J. C. Eppich, J. E. Hofferberth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3033–3051.
- [87] K. Yamamoto, K. Biswas, C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3297–3299.
- [88] Ein hervorragender Aufsatz über die Staffelringschlussmetathese: D. J. Wallace, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1946–1949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1912–1915.
- [89] X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3685–3689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3601–3605.
- [90] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10210–10211.
- [91] Weitere ausgewählte Beispiele für Dien-En-Metathesen in der Naturstoffsynthese: a) G. Evans, J. V. Schaus, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, 6, 525–528; b) K. Biswas, H. Lin, J. T. Njardarson, M. D. Chappell, T.-C. Chou, Y. Guan, W. P. Tong, L. He, S. B. Horwitz, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9825–9832; c) C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1730–1732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1664–1666.
- [92] Aufsätze über die Alken-Kreuzmetathese: a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900–1923; b) S. E. Gibson, S. P. Keen, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 155–181.
- [93] a) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360–11370; b) 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.
- [94] Aufsätze über Glycopeptid-Antibiotika: a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096–2152; b) D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264–1286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1172–1193.
- [95] a) K. C. Nicolaou, S. Y. Cho, R. Hughes, N. Winssinger, C. Smethurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3798–3823; b) K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3824–3843.
- [96] Die Gruppe von Schreiber führte diese Strategie der Dimerisierung biologisch relevanter Verbindungen durch Alken-Kreuzmetathese bei ihrer Synthese neuartiger Dimere des Immunsuppressors FK506 ein: S. T. Diver, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5106–5109.
- [97] Repräsentative Beispiele: a) D. Bradley, *Drug Discovery Today* **2000**, 5, 44–45; b) S. J. Sacheck, A. L. Wong, K. M. Koeller, D. D. Boehr, K. Draker, P. Sears, G. D. Wright, C.-H. Wong, J.

- Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5230–5231; c) P. J. Loll, A. E. Bevilino, B. D. Korty, P. H. Axelsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1516–1522; d) J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4573–4580.
- [98] a) D. H. Williams, A. J. Maguire, W. Tsuzuki, M. S. Westwell, *Science* **1998**, *280*, 711–714; b) J. P. Mackay, U. Gerhard, D. A. Beauregard, M. S. Westwell, M. S. Searle, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4581–4590; c) U. Gerhard, J. P. Mackay, R. A. Maplestone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 232–237.
- [99] Den Einstieg in dieses Gebiet erleichtern die folgenden Veröffentlichungen und die darin zitierten Literaturstellen: a) J.-M. Lehn, A. V. Eliseev, *Science* **2001**, *291*, 2331–2332; b) G. R. L. Cousins, R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 437–442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *42*, 423–428; c) H. Hioki, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 904–905; d) T. Giger, M. Wigger, S. Audéat, S. A. Benner, *Synlett* **1998**, 688–691.
- [100] a) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4831–4832; b) Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9328–9329.
- [101] Ausgewählte aktuelle Aufsätze zur biomimetischen Synthese: a) M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Angew. Chem.* **2003**, *116*, 162–184; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 160–181; b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Commun.* **2003**, 551–564; c) U. Scholz, E. Winterfeldt, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *12*, 349–366.
- [102] Ausgewählte aktuelle Beispiele biomimetischer Synthesen: a) B. Gerard, G. Jones II, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13620–13621; b) S. K. Bagal, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, R. Marquez, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9100–9108; c) G. Vassilikogiannakis, M. Stratidakis, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5623–5626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5465–5468; d) B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4073–4077; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943–3947.
- [103] Die Synthese von Verbindung **77** wurde von der Gruppe um Kodama beschrieben. Sie bestätigten schon kurz nach der ursprünglichen Mitteilung der Gruppe um Corey, dass **77** nicht mit dem Naturstoff übereinstimmt: H. Hioki, C. Kanehara, Y. Ohnishi, Y. Umemori, H. Sakai, S. Yoshio, M. Matsushita, M. Kodama, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2652–2654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2552–2554.
- [104] Die Totalsynthese sowie die Strukturrevision von Glabrescol wurde zuerst von der Gruppe um Morimoto beschrieben, einige Wochen vor der entsprechenden Mitteilung der Gruppe um Corey. Sie mussten ähnlich viele falsche Stereoisomere synthetisieren. Y. Morimoto, T. Iwai, T. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7124–7125.
- [105] Molecular-Modeling-Untersuchungen wiesen anschließend darauf hin, dass die ursprünglich vorgeschlagene Struktur nicht die thermodynamisch günstigste Form ist: B. R. Bellenie, J. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7477–7479.
- [106] Die Gruppe um Smith beschrieb eine Totalsynthese der (–)-Cylindrocyclophane A und F mithilfe einer Tandemstrategie aus Dimerisierung durch Alken-Kreuzmetathese und Ringschlussmetathese: A. B. Smith, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925–5937. Eine Diskussion dieser und anderer Kreuzmetathesestrategien findet man in Lit. [7b] auf S. 178–184.
- [107] Ursprünglich war als Struktur für Amphidinol W (**86**) das 6S-Diastereoisomer vorgeschlagen worden; Ghosh und Mitarbeiter synthetisierten diese Verbindung und bestätigten, dass sie nicht mit dem Naturstoff übereinstimmt.
- [108] a) K. C. Nicolaou, S. Vyskocil, T. V. Koftis, Y. M. A. Yamada, T. Ling, D. Y.-K. Chen, W. Tang, G. Petrovic, M. O. Frederick, Y. Li, M. Satake, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4412–4418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4312–4318; b) K. C. Nicolaou, T. V. Koftis, S. Vyskocil, G. Petrovic, T. Ling, Y. M. A. Yamada, W. Tang, M. O. Frederick, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4418–4424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4318–4324.
- [109] a) K. C. Nicolaou, Y. Li, N. Uesaka, T. V. Koftis, S. Vyskocil, T. Ling, M. Govindasamy, W. Qian, F. Bernal, D. Y.-K. Chen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3771–3776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3643–3648; b) K. C. Nicolaou, D. Y.-K. Chen, Y. Li, W. Qian, T. Ling, S. Vyskocil, T. V. Koftis, M. Govindasamy, N. Uesaka, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3777–3781; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3649–3653.
- [110] Eine ähnliche Kreuzmetathesestrategie von Hirama und Mitarbeitern in Modelluntersuchungen zur Synthese von Ciguatoxin (CTX) verlief weitaus weniger effizient: H. Oguri, S. Sasaki, T. Oishi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5405–5408.
- [111] a) J. E. Baldwin, vorgestellt am Scripps Research Institute, La Jolla, 6. Dezember 2004; b) M. F. Jacobsen, J. E. Moses, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, *J. Org. Chem.* **2005**, *7*, 2473–2476..
- [112] C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221–2224, zit. Lit.
- [113] K. A. Parker, Y.-H. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15968–15969.
- [114] J. E. Banfield, D. S. C. Black, S. R. Johns, R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2247–2256, zit. Lit.
- [115] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557; b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, J. Uenishi, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557–5558; c) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558–5560; d) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560–5562.
- [116] K. Kakinuma, C. A. Hanson, K. L. Rinehart, Jr., *Tetrahedron* **1976**, *32*, 212–222.
- [117] J. E. Moses, J. E. Baldwin, R. Marquez, R. M. Adlington, A. R. Cowley, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3731–3734.
- [118] C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031–6034.
- [119] Danishefsky und Mitarbeiter stellten bei der Synthese neuer Epothilon-Analoga mit einer ähnlichen Strategie Vorstufen für die Suzuki-Makrocyclisierung her: J. T. Njardarson, K. Biswas, S. J. Danishefsky, *Chem. Commun.* **2002**, *23*, 2759–2761.
- [120] Die erste Anwendung einer selektiven einfachen Kreuzkuppung eines 1,1-Dibromalkens: W. R. Roush, R. Riva, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 710–713.
- [121] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724.
- [122] Die Gründe für die Wahl der Palladium(II)-Spezies für diese Isomerisierung beschreibt Lit. [117].
- [123] J. Limanto, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8071–8072.
- [124] P. A. Wender, N. C. Ihle, C. R. D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5904–5906.
- [125] Zwei weitere Totalsynthesen von Asteriscanolid wurden beschrieben; in beiden führen Ringschlussmetathesen zum achtgliedrigen Ring: a) M. E. Krafft, Y. Y. Cheung, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7443–7448; b) M. E. Krafft, Y. Y. Cheung, C. A. Juliano-Capucco, *Synthesis* **2000**, 1020–1026; c) L. A. Paquette, J. Tae, M. P. Arrington, A. H. Sadoun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2742–2748.
- [126] Siehe R. Grigg, M. York, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7255–7258, zit. Lit.
- [127] J. R. Stille, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 855–856.
- [128] a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611–3613; b) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, D. W. Overall, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5074–5075.
- [129] K. A. Brown-Wensley, S. L. Buchwald, L. Cannizzo, L. Clawson, S. Ho, D. Meinhardt, J. R. Stille, D. Straus, R. H. Grubbs, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733–1744.
- [130] D. A. Straus, R. H. Grubbs, *J. Mol. Catal.* **1985**, *28*, 9–19.

- [131] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, D. W. Ovenall, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5074–5075.
- [132] Dimethyltitanocen wurde als leichter handhabbares Äquivalent des Tebbe-Reagens eingeführt: N. A. Petasis, S.-P. Lu, E. I. Bzowej, D.-K. Fu, J. P. Staszewski, I. Adritopoulou-Zanze, M. A. Petane, Y.-H. Hu, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 667–670.
- [133] Die Gruppe um Lebel berichtete vor kurzem über Eintopfsequenzen aus Methylenierung und Ringschlussmetathese, bei denen nacheinander Rhodium- und Rutheniumkatalysatoren eingesetzt werden: H. Lebel, V. Paquet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152–11153.
- [134] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565–1566.
- [135] K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, E. W. Yue, A. Nadin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10335–10336.
- [136] H. W. B. Johnson, U. Majumder, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 848–849.
- [137] a) J. M. Cox, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2919–2922; b) U. Majumder, J. M. Cox, J. D. Rainier, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 913–916.
- [138] K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668–2670.
- [139] Weitere Totalsynthesen von Gambierol: a) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46–47; b) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893–11899; c) H. Fuwa, N. Kainuma, K. Tachibana, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983–14992, zit. Lit.
- [140] K. C. Nicolaou, J. A. Vega, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4573–4577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4441–4445.
- [141] W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634–6640.
- [142] R. Stragies, S. Blechert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584–9591.
- [143] M. Schaudt, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2913–2920.
- [144] C. Stapper, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6456–6460.
- [145] A. V. Statsuk, D. Liu, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9546–9547.
- [146] Beispiele: a) D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2145–2148; b) M.-P. Heck, C. Baylon, S. P. Nolan, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1989–1991; c) S. Ma, B. Ni, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 639–641; d) D. J. Wallace, C. J. Cowden, D. J. Kennedy, M. S. Ashwood, I. F. Cottrell, U.-H. Dolling, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2027–2029; e) B. Schmidt, H. Wilsmann, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5817–5822; f) D. J. Wallace, P. G. Bulger, D. J. Kennedy, M. S. Ashwood, I. F. Cottrell, U.-H. Dolling, *Synlett* **2001**, 357–360.
- [147] J. L. Piper, M. H. D. Postema, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7395–7398.
- [148] Ein Beispiel: J. Louie, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2002**, *21*, 2153–2164.
- [149] Enolether-Ringschlussmetathesen waren in den Totalsynthesen von Trilobolid, Nortrilobolid und Thapsivillosin F erfolgreich: S. F. Oliver, K. Högenauer, O. Simic, A. Antonello, M. D. Smith, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6178–6182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996–6000.
- [150] a) B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258–1262, zit. Lit.; b) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865–1880, zit. Lit.
- [151] Andere Rutheniumkomplexe katalysieren auch eine Reihe nichtmetathetischer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Kupplungen. Aufsätze hierzu: a) S. Dérien, F. Monnier, P. H. Dixneuf, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *11*, 1–44; b) B. Schmidt, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5146–5149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4996–4999; c) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067–2096.
- [152] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312–11313.
- [153] Ein verwandter, aber schrittweiser Metathesearansatz zur Synthese von (–)-Muscon wurde von der Gruppe um Hagiwara beschrieben: a) V. P. Kamat, H. Hagiwara, T. Katsumi, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4397–4403; b) V. P. Kamat, H. Hagiwara, T. Suzuki, M. Ando, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2253–2254.
- [154] Eine katalytische Tandemringschluss-Strategie zur Synthese von (+)-Muscopryridin: A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311.
- [155] D. J. Wallace, J. M. Goodman, D. J. Kennedy, A. J. Davies, C. J. Cowden, M. S. Ashwood, I. F. Cottrell, U.-H. Dolling, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 671–674.
- [156] Die ersten diastereoselektiven Ringschlussmetathesen: C. M. Huwe, J. Velder, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2542–2544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2376–2378.
- [157] J. J. Kulagowski, N. R. Curtis, C. J. Swain, B. J. Williams, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 667–670.
- [158] T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225–3228.
- [159] a) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock in *Organic Synthesis Highlights V* (Hrsg.: H.-G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 210–229; b) A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945–950. Siehe auch: A. H. Hoveyda, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 105–132.
- [160] a) G. S. Weatherhead, G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5805–5809. Die erste derartige Anwendung in der Totalsynthese war Teil der Synthese von (+)-endo-Brevicomin durch Burke und Mitarbeiter; b) S. D. Burke, N. Müller, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1827–1829.
- [161] Schrock-Molybdäncarbenkatalysatoren waren ungeachtet ihrer hohen Aktivität in Alken-Metathesen in den entsprechenden Enin-Metatheseprozessen nicht erfolgreich. Siehe z.B.: a) M. P. Schramm, D. S. Reddy, S. A. Kozmin, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4404–4407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4274–4277; b) S.-H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073–1081.
- [162] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020–1022.
- [163] a) A. Kinoshita, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8356–8357; b) A. Kinoshita, M. Mori, *Heterocycles* **1997**, *46*, 287–299.
- [164] Weitere Totalsynthesen von Stemoamid: a) M. P. Sibi, T. Subramanian, *Synlett* **2004**, 1211–1214; b) M. K. Gurjar, D. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 295–298; c) P. A. Jacobi, K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4295–4303; d) D. R. Williams, J. P. Reddy, G. S. Amato, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6417–6420.
- [165] a) J. B. Brenneman, R. Machauer, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301–7314; b) J. B. Brenneman, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1329–1331.
- [166] M. Mori, T. Tomita, Y. Kita, T. Kitamura, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4397–4399.
- [167] P. Thomas, M. Stephens, G. Wilkie, M. Amar, G. G. Lunt, P. Whiting, T. Gallagher, E. Pereira, M. Alkondon, E. X. Albuquerque, S. J. Wannacott, *J. Neurochem.* **1993**, *60*, 2308–2311.
- [168] Ein Aufsatz über Syntheseansätze und Totalsynthesen von Anatoxin-a bis Mitte 1996: H. L. Mansell, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6025–6061.
- [169] Totalsynthesen von Anatoxin-a seit Mitte 1996: a) T. Wegge, S. Schwarz, G. Seitz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1405–1410; b) P. J. Parsons, N. P. Camp, N. Edwards, L. R. Sumereah, *Tetrahedron* **1999**, *56*, 309–315; c) V. K. Aggarwal, P. S. Humphries, A. Fenwick, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2178–2180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1985–1986; d) B. M. Trost, J. D. Oslob, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3057–3064; e) C.-Y. Oh, K.-S. Kim, W.-H. Ham, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2133–

- 2136; f) P. J. Parsons, N. P. Camp, M. J. Underwood, D. M. Harvey, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11637–11642.
- [170] Auf ausgewählte Beispiele zur Bildung verbrückter Azabicyclen durch Ringschlussmetathese wird in Lit. [165b] verwiesen.
- [171] Ein Aufsatz über 1,3-Allylspannung zur Steuerung stereoselektiver Umsetzungen: R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.
- [172] V. K. Aggarwal, C. J. Astle, M. Roger-Evans, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1469–1471.
- [173] a) E. C. Hansen, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15074–15080; b) E. C. Hansen, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9582–9583.
- [174] M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082–6083.
- [175] Makrocyclisierungen durch Enin-Metathese unter einer Ethenatmosphäre: A. G. M. Barrett, A. J. Hennessy, R. L. Vezouet, P. A. Procopiou, P. W. Searle, S. Stefaniak, R. J. Upton, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1028–1037.
- [176] Andere Gründe, unter anderem die Erhaltung der Katalysatorreakтивität, sprachen für den vorteilhaften Effekt von Ethen auf Enin-Ringschlussmetathesen zur Bildung normal- und mittelgroßer Ringsysteme. Dabei entstehen ausnahmslos die 1,2-disubstituierten cyclischen Produkte, und man geht davon aus, dass diese Reaktionen nicht über den zweistufigen Prozess ablaufen. Eine Diskussion dazu liefert Lit. [174].
- [177] a) C. A. Morales, M. E. Layton, M. D. Shair, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12036–12041; b) M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775.
- [178] a) X. Fu, M. B. Hossain, F. J. Schmitz, D. van der Helm, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3810–3819; b) X. Fu, M. B. Hossain, D. van der Helm, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12125–12126.
- [179] Konzeptionell verwandte Anwendungen temporärer dirigierender Gruppen bei atropselektiven Makrocyclisierungen in der Synthese von Vancomycin: a) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, T. I. Richardson, B. W. Trotter, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2868–2872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2704–2708; b) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10451–10455.
- [180] Eine ähnliche Beobachtung wurde bereits zuvor in einer Alken-Ringschlussmetathese beschrieben: D. Joe, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8635–8638.
- [181] B. M. Trost, G. A. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801–3810.
- [182] Ein Aufsatz über die Chemie und Biologie von Roseophilin und den Prodigiosin-Alkaloiden präsentierte fünf unterschiedliche Synthesen von Roseophilin mit Ringschlussmetathesen: A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3706–3728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582–3603.
- [183] a) A. Fürstner, H. Weinritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817–2825; b) A. Fürstner, T. Gastner, H. Weinritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361–2366.
- [184] Eine Diskussion zu plausiblen Mechanismen derartiger Enin-Metathesen: A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, M. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305–8314, und zitierte Literatur.
- [185] Eine Diskussion über platinkatalysierte Umlagerung von Eninsystemen: L. Añorbe, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4938–4943.
- [186] a) S.-H. Kim, N. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801–10802; b) S.-H. Kim, W. J. Zuercher, N. B. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073–1081.
- [187] W. J. Zuercher, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291–4298.
- [188] F.-D. Boyer, I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817–1820.
- [189] a) D. S. Tan, G. B. Dudley, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2289–2292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2185–2188; b) S. Lin, G. B. Dudley, D. S. Tan, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2292–2295; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2188–2191.
- [190] B. Shi, N. A. Hawryluk, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030–1042.
- [191] F.-D. Boyer, I. Hanna, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7569–7572.
- [192] Eine Enin-Metathesekaskade in der Synthese von Erythrocarin: K. Shimizu, M. Takimoto, M. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2323–2325.
- [193] S. T. Diver, A. J. Giessert, *Synthesis* **2004**, 466–471.
- [194] a) M. Mori, K. Tonogaki, N. Nishiguchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 224–226; b) A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388–12389.
- [195] K. Tonogaki, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2235–2238.
- [196] J. A. Smulik, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1788–1792.
- [197] R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2629–2630; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2518–2520.
- [198] Beispiele zur Enin-Kreuzmetathese mit substituierten Alkenen: H.-Y. Lee, B. G. Kim, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1855–1858, zit. Lit.
- [199] Beispiele zur Enin-Kreuzmetathese in Kaskadenprozessen: a) B. P. Peppers, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9524–9525; b) J. A. Smulik, S. T. Diver, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 171–174; c) S. C. Schürer, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1999**, 1203–1204.
- [200] Untersuchungen zur Synthese des Meeresschwamm-Metaboliten Mycothiazol A, in denen eine Enin-Kreuzmetathese eine 1,3-Dien-Schlüsselzwischenstufe aufbaute: S. Rodriguez-Conesa, P. Candal, C. Jiménez, J. Rodriguez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6699–6702.
- [201] a) L. Kloppenburg, D. Song, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7973–7974. Siehe auch b) K. Grela, J. Ignatowska, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3747–3749.
- [202] a) R. R. Schrock, D. N. Clark, J. Sancho, J. H. Wengrovius, S. M. Rocklage, S. F. Pedersen, *Organometallics* **1982**, *1*, 1645–1651. Die Gruppe um Schrock berichtete zuerst über eine Alkin-Metathese mit einem wohldefinierten Alkylidinkatalysator: b) J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932–3934.
- [203] a) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454; b) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299–5317.
- [204] Ein ähnlicher Molybdänkatalysator für die Alkin-Metathese wurde etwa zur gleichen Zeit von Cummins und Mitarbeitern eingeführt, hat jedoch bislang nur geringe Verbreitung in der organischen Synthese gefunden: Y.-C. Tsai, P. L. Diaconescu, C. C. Cummins, *Organometallics* **2000**, *19*, 5260–5262.
- [205] Eine neuere Modifikation der Molybdänkatalysatorvorstufe **237** für die Alkin-Metathese wurde kürzlich beschrieben: W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796.
- [206] Frühere Anwendungen der Alkin-Metathese in der organischen Synthese: a) N. Kaneta, T. Hirai, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 627–628; b) N. Kaneta, K. Hikichi, S. Asaka, M. Uemura, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 1055–1056.
- [207] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1758–1760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734–1736.
- [208] A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113.
- [209] Durch eine Alkin-Ringschlussmetathese konnte ein elfgliedriger Ring in 45 % Ausbeute synthetisiert werden, dabei entstand jedoch das 22-gliedrige cyclische Dimer in 40 % Ausbeute.^[203b]
- [210] Aufsätze über Epothilon-Synthesen: a) Lit. [67]; b) C. R. Harris, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8434–8456; c) K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014–2045.
- [211] A. Fürstner, C. Mathes, K. Grela, *Chem. Commun.* **2001**, 1057–1059.

- [212] Weitere Beispiele für die Anwendung der Alkin-Ringschluss-metathese mit anschließender Lindlar-Reduktion in der Total-synthese: a) A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5516–5518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358–5360; b) A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856–1871; c) A. Fürstner, K. Radkowski, J. Grabowski, C. Wirtz, R. Mynott, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758–8762.
- [213] a) B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922–7923; b) F. Lacombe, K. Radkowski, G. Seidel, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315–7324; c) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182–2183.
- [214] Ein Kurzaufsatz (Lit. [72]) beschreibt neuere Methoden zum Aufbau von *E*-Alken-Einheiten in makrocyclischen Verbin-dungen.
- [215] A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521–1528.
- [216] Eine Übersicht zu regioselektiven Synthesen substituierter Furane: X. L. Hou, H. Y. Cheung, T. Y. Hon, P. L. Kwan, T. H. Lo, S. Y. Tong, H. N. C. Wong, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1955–2020.
- [217] Eine frühere Totalsynthese von Citrofuran: S. Lai, X. Gao, Y. Shizuri, S. Yamamura, *Chin. Chem. Lett.* **1994**, *5*, 481–484.
- [218] Zur Bedeutung dieses Phänomens für verwandte Systeme: J. A. Marshall, E. V. Van Devender, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8037–8041.
- [219] a) U. H. F. Bunz in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 217–249. Siehe auch: b) W. Zhang, J. S. Moore, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3973–3975, zit. Lit.
- [220] A. Fürstner, T. Dierkes, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463–2464.
- [221] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [222] A. Fürstner, K. Grela, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799–11805.
- [223] R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854–883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847–876.
- [224] Eine Alkin-Kreuzmetathese in Untersuchungen zur Totalsyn-these von (–)-Terpestacin und Siccanol: J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10682–10691.