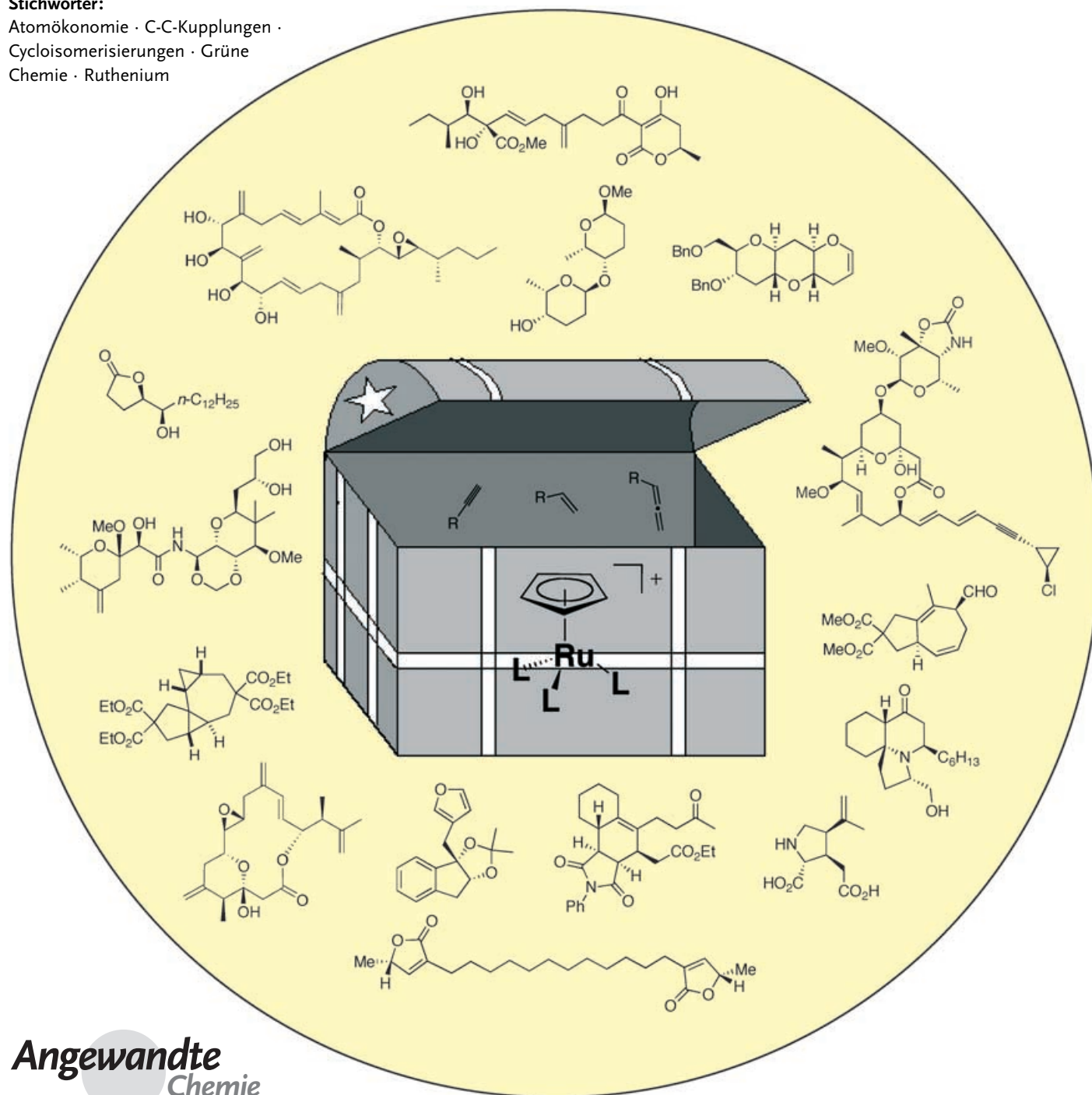


Ruthenium-katalysierte Reaktionen – eine Schatzkiste für atomökonomische Umwandlungen

Barry M. Trost,* Mathias U. Frederiksen und Michael T. Rudd

Stichwörter:

Atomökonomie · C-C-Kupplungen ·
Cycloisomerisierungen · Grüne
Chemie · Ruthenium



Der stetige Bedarf an neuen Chemikalien bei gleichzeitiger Forderung nach umweltfreundlichen Herstellungsmethoden stellt an Synthesechemiker große Anforderungen. Die Maximierung der Syntheseeffizienz durch die Umwandlung einfacher Bausteine in komplexe Zielmoleküle bleibt daher eine grundlegende Aufgabe. In diesem Zusammenhang ist die Verwendung von Ruthenium-Komplexen als Katalysatoren für mehrere nichtmetathetische Umwandlungen ein vielversprechender Ansatz, denn diese Komplexe ermöglichen den schnellen Aufbau komplexer Moleküle mit hoher Selektivität und Atomökonomie. Zudem zeigen sie häufig ungewöhnliche Reaktivität, und durch das sorgfältige Studium der zugrundeliegenden Mechanismen können neue Reaktionen entwickelt und neue Reaktivitäten entdeckt werden.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6789
2. Additionen über Vinyliden-Komplexe	6790
3. Additionen über Allenyliden-Komplexe	6795
4. Redoxisomerisierung	6797
5. Die Ruthenium-katalysierte Alken-Alkin-Kupplung	6798
7. Die Ruthenium-katalysierte [5+2]-Cycloaddition	6817
8. Schlussbemerkungen und Ausblick	6820

1. Einleitung

Die umweltfreundliche Synthese der vielen von unserer Gesellschaft benötigten Substanzen ist ein wichtiges Anliegen; dies hat zur Entstehung der eigenständigen Disziplin der grünen Chemie geführt, die alle Aspekte der Synthesechemie durchdringt. Bei einer entsprechenden Reaktion sollte das Rohmaterial möglichst effizient genutzt und zugleich möglichst wenig Abfall produziert werden – folgerichtig bedeutet Effizienz hier nicht nur hohe Selektivität (d.h. Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität), sondern auch hohe Atomökonomie.^[1,2] Bei einer chemischen Umwandlung der allgemeinen Form $A + B \rightarrow C + D$ mit C als gewünschtem Produkt muss daher das Nebenprodukt D so klein und unproblematisch wie möglich sein, wenn keine Verwendung dafür gefunden werden kann. Im Idealfall würde D vollständig verschwinden, und das allgemeine Schema wäre, abgesehen von eventuell benötigten Katalysatoren, auf $A + B \rightarrow C$ reduziert. Anders ausgedrückt müssen verstärkt einfache Additionsreaktionen eingesetzt werden, um die chemische Produktion effizienter zu gestalten.

Einige solcher Reaktionen wurden entwickelt, von denen die Diels-Alder-Reaktion vielleicht die ideale Reaktion ist, weil auf diese Weise C-C-Bindungen nicht nur mit hoher Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität, sondern auch atomökonomisch gebildet werden können. Obwohl diese Reaktion eine wertvolle Methode zur Synthese komplexer Moleküle ist, wird sie nur in wenigen industriellen Verfahren genutzt.^[3] Die Hydroformylierung wiederum ist eine atomökonomische Reaktion, die industriell breite Anwendung findet, in Forschungslabors dagegen seltener eingesetzt wird.^[4,5] Die katalytische Hydrierung schließlich reprä-

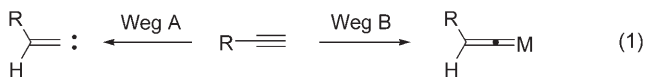
sentiert eine nahezu ideale Reaktion, die in Industrie und Forschung weithin verwendet wird. Leider enthalten mehrstufige Synthesesequenzen bisher nur wenige einfache Additionen und sind damit nur selten atomökonomisch, was sich in der Zukunft aber sicher ändern wird. Eine wichtige Rolle spielen Übergangsmetall-Katalysatoren, sowohl bei der Verbesserung bestehender Verfahren als auch bei der Entdeckung neuer Prozesse. Unser Forschungsprogramm, das auf die Entwicklung nichtmetathetischer Ruthenium-katalysierter Reaktionen gerichtet ist, war in dieser Hinsicht besonders ergiebig.

Eine umfassende Behandlung des Gebiets geht über den Rahmen dieses Aufsatzes hinaus.^[6] Wir möchten vielmehr veranschaulichen, dass man bei semi-rationalem Reaktionsdesign, den mechanistischen Prinzipien bekannter Umwandlungen folgend, neue Reaktionen entdecken, ja erfinden kann. Dabei liefert das Verständnis der Reaktionsmechanismen die Grundlage und Motivation für die Entdeckung neuer Reaktionen, auch wenn sich der zunächst vorgeschlagene Mechanismus später nicht immer als der tatsächliche erweisen muss. Dieser Aufsatz ist grob nach den vorgeschlagenen Arbeitsmechanismen in Abschnitte unterteilt; dabei wollen wir jeweils den Gedankengang, auf dem das jeweilige Reaktionsdesign basiert, für den Leser nachvollziehen.

[*] Prof. B. M. Trost, Dr. M. U. Frederiksen, Dr. M. T. Rudd
Department of Chemistry
Stanford University
Stanford, CA 94305-5080
Fax: (+1) 650-725-0002
E-mail: bmtrost@stanford.edu

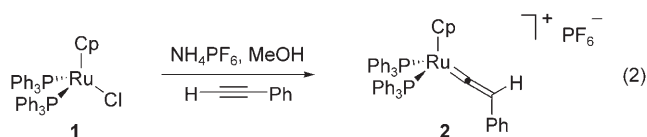
2. Additionen über Vinyliden-Komplexe

Es gibt einige Berichte zur thermischen Umwandlung von Alkinen in Carbene^[7,8] sowie zu ihrer Überführung in das entsprechende Metall-komplexierte Carben in Gegenwart eines Metalls.^[9] Die Erzeugung dieser Carbene brachte jedoch einige Probleme mit sich: Der thermische Weg [Gl. (1), Weg A] erfordert sehr hohe Temperaturen, weshalb



diese Methode wenig brauchbar schien. Die Bildung von Metallvinylidenen [Gl. (1), Weg B] verläuft dagegen unter äußerst milden Bedingungen, allerdings waren diese Komplexe im Allgemeinen zu stabil für eine präparative Nutzung.^[10–16]

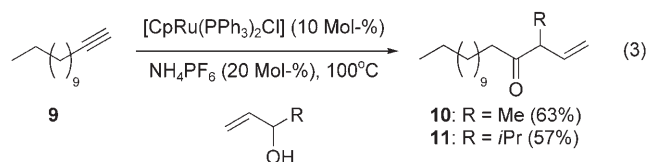
Bruce et al. synthetisierten verschiedene Ruthenium-Vinyliden-Komplexe (z.B. **2**) aus $[\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$ (**1**) [Gl. (2); Cp = Cyclopentadienyl],^[17–21] dies führte zu der Frage, wie solche Komplexe als reaktive Zwischenstufen in



einem Katalysezyklus fungieren können. Die Komplexe sind gegen Nucleophile bemerkenswert stabil: Beispielsweise muss Komplex **2** in Methanol unter Rückfluss erhitzt werden, um das Additionsprodukt zu erhalten. Höhere Alkohole reagieren mit diesem Komplex überhaupt nicht.^[19]

Um die niedrige Reaktivität von **2** gegen Alkohole zu überwinden, bietet sich eine Präkoordination des Nucleophils an. Dabei würde die Doppelbindung eines Allylalkohols an das Metall koordinieren und anschließend, wie in Schema 1 skizziert, die Hydroxygruppe intramolekular übertragen. Man nahm an, dass die Reaktion eines koordinativ ungesättigten Ruthenium-Komplexes wie **3** mit einem Alkin der allgemeinen Formel $\text{HC}\equiv\text{CR}$ zum entsprechenden Vinyliden-Komplex **4** führt. Aus diesem würde durch Ligandenaustausch Komplex **5** hervorgehen, in dem die nucleophile Hydroxygruppe nahe beim Vinyliden-Kohlenstoffatom lokalisiert ist. Der nucleophile Angriff liefert dann ein Ruthenadien **6**, das durch sigmatrope Umlagerung und nachfolgende reduktive Eliminierung über den Allyl-Komplex **7** das β,γ -ungesättigte Keton **8** ergibt.

Die ersten Untersuchungen konzentrierten sich auf die Reaktion zwischen Komplex **1** und verschiedenen Alkinen mit endständigen Dreifachbindungen. Im Unterschied zu anderen aliphatischen Alkoholen reagierten Allylalkohole in Gegenwart katalytischer Mengen an Komplex **1** und Ammoniumhexafluorophosphat glatt mit $\text{HC}\equiv\text{CR}$ und bildeten die gewünschten β,γ -ungesättigten Ketone in guten Ausbeuten [Gl. (3)].^[22] Die Reaktion toleriert zwar Verzweigung an der



Allylposition, nicht aber Substituenten an der Doppelbindung (vermutlich aus sterischen Gründen). Mechanistische Untersuchungen stützten den vorgeschlagenen Mechanismus.^[23] Es wird angenommen, dass die Koordination des Allylalkohols durch Ligandenaustausch mit Triphenylphosphan im zweiten Schritt des Katalysezyklus stattfindet. Einige Befunde belegen diese Annahme: So wird die Geschwindigkeit der Reaktion von **9** mit Allylalkohol durch einen Überschuss an Triphenylphosphan (mehr als 1 Äquiv./Ru) deutlich verringert. Bei Verwendung eines zweizähligen Liganden wie dppe (1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan) anstelle von Triphenylphosphan kommt die Reaktion sogar völlig zum Erliegen, vermutlich wegen der geringen Neigung des dppe-Liganden zur Dissoziation vom Ruthenium-Zentrum, was eine Koordination des Olefins verhindert.



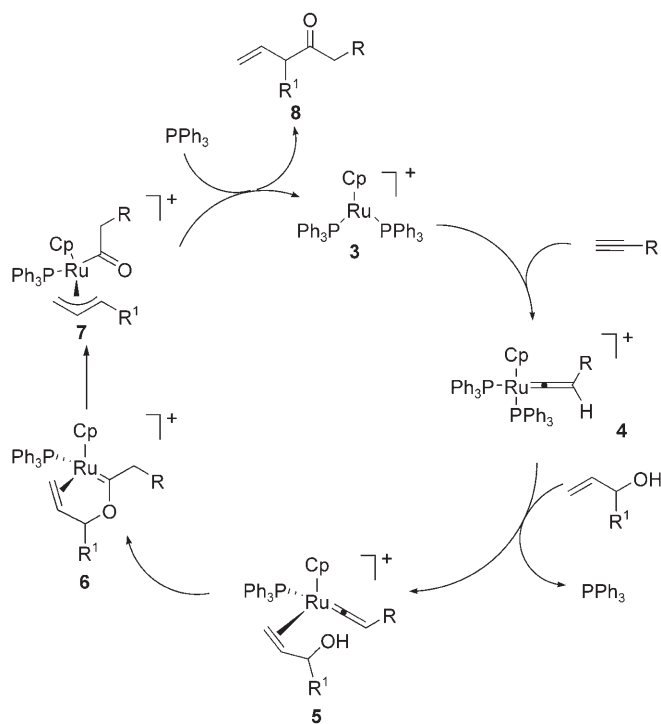
Barry M. Tröst, geboren 1941 in Philadelphia, PA, begann seine wissenschaftliche Ausbildung an der University of Pennsylvania (BSc 1962) und promovierte 1965 am MIT. Anschließend wechselte er an die University of Wisconsin, wo er 1969 Chemieprofessor und 1982 Vilas Research Professor wurde. 1987 folgte er einem Ruf an die Stanford University, wo er 1990 zum Tamaki Professor of Humanities and Sciences ernannt wurde. Seine Forschung erstreckt sich über das gesamte Gebiet der organischen Synthese, wobei er besonderen Wert auf die Verwendung modernster Synthesemethoden legt.



Michael T. Rudd wurde 1976 geboren und studierte Chemie an der Purdue University. Nachdem er 1999 seinen BSc erhalten hatte, wechselte er zur Arbeitsgruppe von Barry M. Trost an der Stanford University, wo er 2004 promovierte. Gegenwärtig arbeitet er als Arzneimittelchemiker in den Merck Research Laboratories in West Point, PA.



Mathias U. Frederiksen wurde 1975 in Luxemburg geboren. Er studierte Chemie an der Mount Allison University, Kanada. Nach Erhalt seines BSc ging er zur Arbeitsgruppe von Tony Barrett am Imperial College in London, wo er 2002 promovierte. Nach einem Postdoktoranden-Aufenthalt in der Arbeitsgruppe von Barry M. Trost arbeitet er nun als Arzneimittelchemiker in den Novartis Institutes for Biomedical Research in Basel.

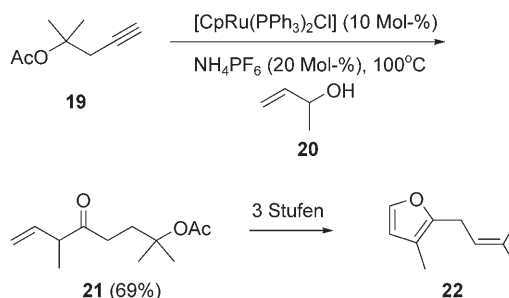


Schema 1. Mechanistische Überlegungen zur Addition von Alkinen und Allylalkoholen.

Markierungsexperimente werfen ein Licht auf andere Aspekte des postulierten Mechanismus [Gl. (4), (5)]. Bei Versetzen von 1-Ethynyl-naphthalin (**12**) mit deuteriertem Allylalkohol (**13**) entstanden die Additionsprodukte **14** und **15** annähernd im Verhältnis 7:1. Das Kohlenstoffatom, das die allylische Hydroxygruppe trägt, bildete also die neue C-C-Bindung bevorzugt mit dem endständigen Alkin-Kohlenstoffatom [Gl. (4)]. Analog führte die Reaktion von **12** mit *trans*-deuteriertem Allylalkohol (**16**) zu einem Isomerenverhältnis von 11.5:1 [Gl. (5)]. Die Retention der Alkenkonfiguration spricht für das Auftreten einer π -Allylspezies (z. B. **7**) im Katalysezyklus, an der die Isomerisierung langsamer abläuft als die reduktive Eliminierung. Bei stärker gehinderten Allylalkoholen tritt dagegen eine völlige Durchmischung der Olefinkonfigurationen auf, was darauf hinweist, dass hier die η^3 - η^1 - η^3 -Isomerisierung mit der reduktiven Eliminierung konkurriert.

Durch ihre ausgezeichnete Chemo-selektivität ist diese Reaktion verträglich sowohl mit Acetalen, Estern, konjugier-

ten Ketonen, internen Alkinen als auch Alkoholen im acetylenischen Kupplungspartner.^[24] Mithilfe dieser Reaktion wurde z. B. Rosenfuran (**22**), die Essenz von Rosenöl, aus dem Alkin **19** und dem Allylalkohol **20** in einer kurzen, sechsstufigen Sequenz in 23 % Gesamtausbeute synthetisiert. Die Ruthenium-katalysierte Reaktion liefert hier das 1:1-Addukt **21**, das sich leicht in das Zielfuran **22** überführen lässt (Schema 2).^[25]

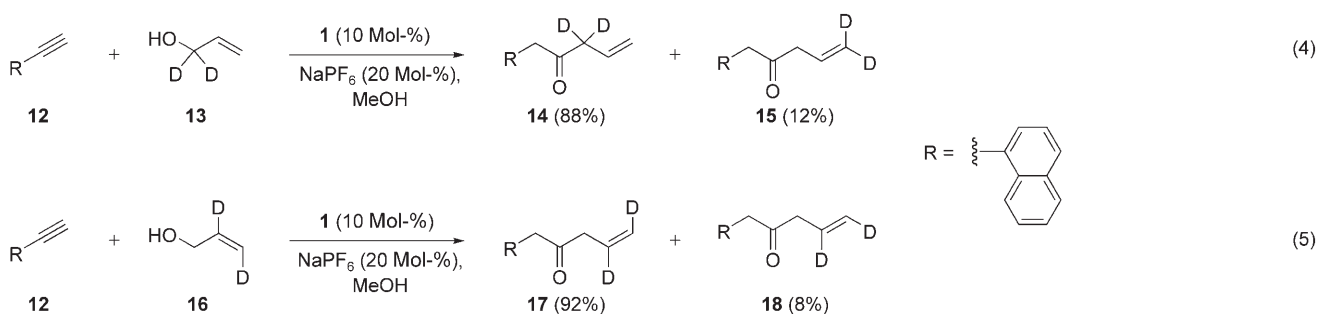


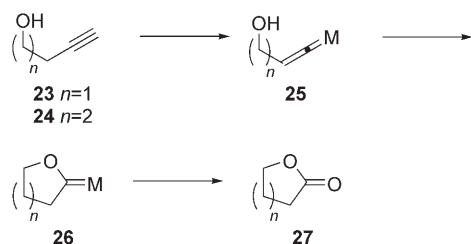
Schema 2. Totalsynthese von Rosenfuran (**22**).

Später konnte mithilfe einer zweiten Generation von Katalysatorsystemen mit $\text{In}(\text{OTf})_3$ als halogenophilem Cokatalysator die Allylalkoholmenge, die zur vollständigen Umsetzung benötigt wurde, bis auf ein fast äquimolares Verhältnis zum Alkin-Kupplungspartner verringert werden.^[24,26] Wahrscheinlich entfernt der Cokatalysator das Chloridion und erzeugt so ein koordinativ weniger gesättigtes Ruthenium-Kation.

Die potenzielle Empfindlichkeit von Vinyliden-Komplexen gegen einen nucleophilen Angriff durch präkoordinierte Nucleophile veranlasste zu untersuchen, ob solche Spezies durch ein intramolekular gebundenes Nucleophil abgefangen werden können [Gl. (6)]. Man erwartete, dass der Vinyliden-Komplex **25** durch einen Homopropargylalkohol (**23**, $n=1$) oder höheren Alkohol (**24**, $n=2$) unter Bildung der Oxacarbenspezies **26** angegriffen wird. Durch oxidative Dekomplexierung kann anschließend ein Sauerstoffheterocyclus, z. B. als Lacton **27**, freigesetzt werden.

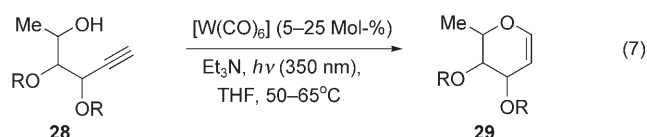
Die Synthese von Fischer-Oxacarbenspezies wie **26** ist seit den frühen 1970er Jahren bekannt, und es wurden Fünf-,^[27] Sechs-^[28] und Siebenringe^[29] hergestellt. Die Entwicklung präparativ brauchbarer Methoden unter Verwendung von Fischer-Oxacarben-Komplexen wurde allerdings durch die schwierige Dekomplexierung behindert.^[30] Dennoch wurden





viele nützliche Übergangsmetall-vermittelte Methoden zur Cycloisomerisierung von Alkinolen entwickelt.^[31]

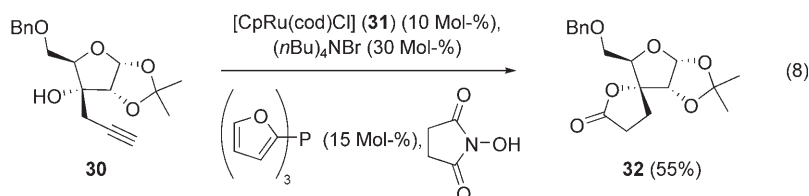
Die logische Erweiterung war die Entwicklung *katalytischer* Methoden für die Cycloisomerisierung von Alkinen: McDonald et al. entwickelten elegante katalytische Versionen ihrer Wolfram-vermittelten *endo*-Cycloisomerisierung, die einen sehr effizienten Zugang zu strukturell unterschiedlichen Dihydropyranen eröffnen [Gl. (7)].^[32–36] Diese Methode wurde in großem Umfang zur Synthese biologisch wichtiger Glycoside eingesetzt.^[37–40]



Will man das Abfangen von Ruthenium-Vinyliden-Komplexen durch einen Homopropargylalkohol nutzen, so ist das Design eines Dekomplexierungsweges für Ruthenium-Oxacarben-Komplexe entscheidend. Eine Möglichkeit ist eine nachfolgende oxidative Dekomplexierungsstufe, die zu γ -Butyrolactonen [siehe **27**, $n=1$, Gl. (6)] führt. Verschiedenen Berichten zufolge war diese letzte Stufe durch starke Oxidationsmittel wie Cerammoniumnitrat^[41,42] und 2,2-Dimethyldioxiran erreicht worden.^[43] Der entscheidende Punkt schien das Auffinden eines chemoselektiven Oxidationsmittels zu sein, das den Katalysezyklus aufrechterhielt. Das Oxidationsmittel (*N*-Hydroxysuccinimid) und ein kleines, elektronenarmes Phosphan (Trifurylphosphan) waren die entscheidenden

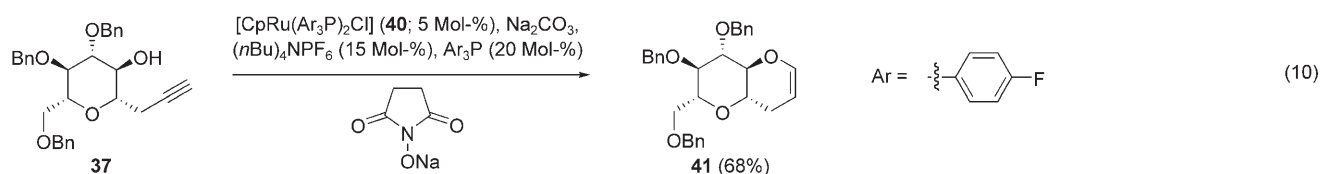
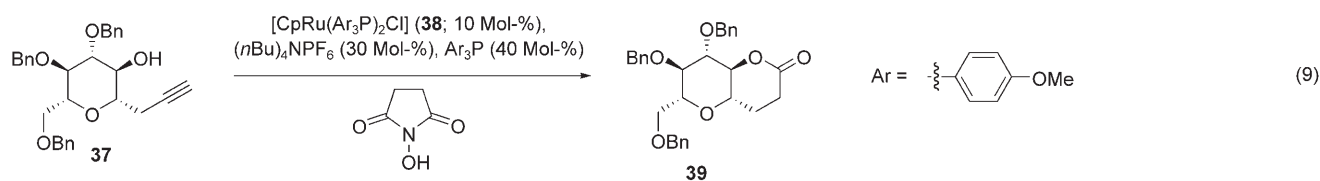
Faktoren bei der durch den Ruthenium-Komplex **31** katalysierten Umwandlung von Substrat **30** zu Produkt **32** [Gl. (8)].^[44]

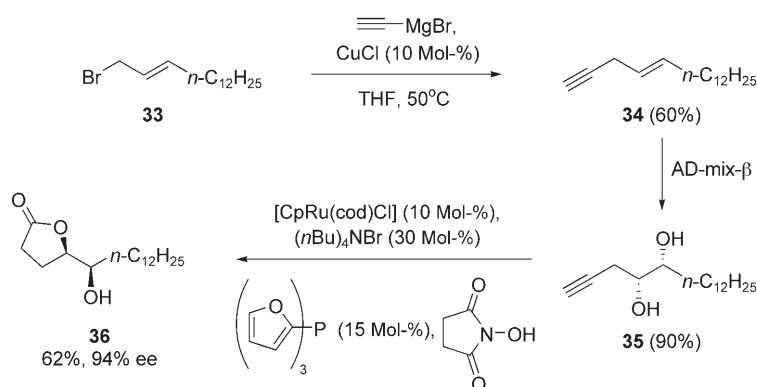
Diese Methode fand auch Verwendung bei einer kurzen, asymmetrischen Synthese von (–)-Muricatacin, einem natürlichen Tumorthapeutikum (Schema 3).^[45,46] Die Chemoselektivität der oxidativen Cyclisierung von **35**, die zur Bildung eines Fünfringes anstelle eines Sechsrings führt, ist bemerkenswert.



Die Synthesemethode lässt sich auch auf 5-Hydroxy-1-alkine anwenden. Erste Vorstöße in diese Richtung waren wenig erfolgreich, da neben der Cyclisierung im gewünschten *endo*-Modus auch die konkurrierende *exo*-Cyclisierung in erheblichem Ausmaß ablief. Die Untersuchungen führten zu einer interessanten Beobachtung: Wurde ein 5-Hydroxy-1-alkin (z.B. **37**) in Gegenwart des Katalysators $[CpRu(Ar_3P)_2Cl]$ mit elektronenschiebenden Phosphanliganden (z.B. Tris(*para*-methoxyphenyl)phosphan) umgesetzt, entstand ausschließlich das Lacton **39** [Gl. (9)] – waren die Phosphanliganden dagegen elektronenziehend (z.B. Tris(*para*-fluorphenyl)phosphan), resultierte eine glatte Umwandlung zum Dihydropyran **41** [Gl. (10)].^[47] Im ersten Fall sind geringfügig größere Katalysatormengen notwendig, um eine vollständige Umsetzung zu erzielen.

Eine Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten liefert der postulierte Mechanismus (Schema 4): Die Anfangsstufen des Katalysezyklus sind bei beiden Reaktionswegen gleich. Es wird angenommen, dass zunächst das Vinyliden **43** gebildet wird, aus dem durch einen nucleophilen Angriff der Hydroxygruppe an das Vinylidenkohlenstoffatom die entscheidende Zwischenstufe **44** hervorgeht. Im Fall der Cycloisomerisierung (Schema 4, Zyklus A) begünstigt der elektronenziehende Ligand einen Ligandenaustausch unter Bildung der anionischen Zwischenstufe **45**, die nach Proto-





Schema 3. Totalsynthese von (–)-Muricatacin (**36**) durch Ruthenium-katalysierte Cycloisomerisierung/Oxidation; cod = 1,5-Cyclooctadien.

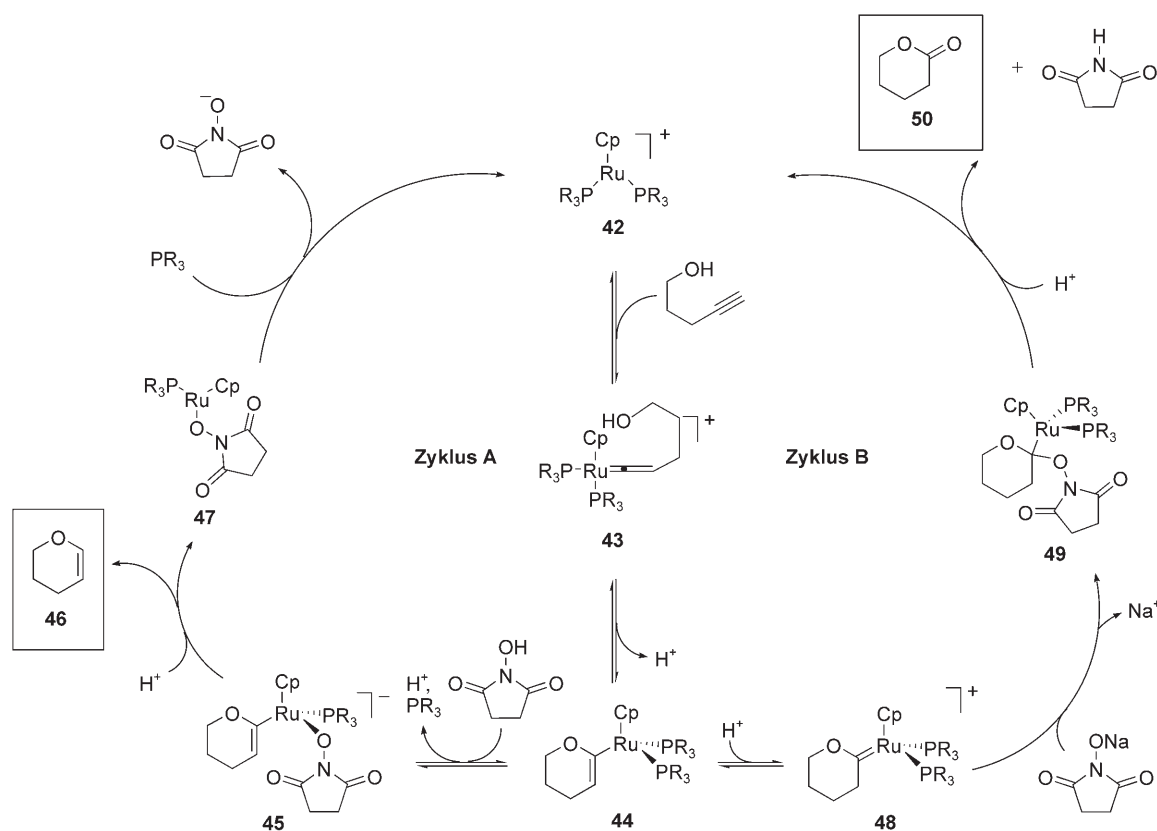
nierung unter Freisetzung des Dihydropyrans **46** den Ruthenium-Komplex **47** liefert. Durch einen einfachen Ligandenaustausch wird N -Hydroxysuccinimid abgespalten und der Katalysator **42** regeneriert. Bei der oxidativen Cyclisierung (Schema 4, Zyklus B) mit einem elektronenschiebenden Phosphan wird **44** bevorzugt protoniert und liefert den kationischen Komplex **48**. Ein Angriff am anomeren Zentrum durch das nucleophile Oxidationsmittel ergibt den Komplex **49**. Die nachfolgende Protonierung setzt das Lacton **50** frei und regeneriert den Katalysator **42**. Die Bildung des Dihydropyrans ist besonders interessant, da einige Arbeitsgruppen von Versuchen berichteten, aus den Rutheniumzwischenstu-

fen und nichtkoordinierenden Basen Dihydropyrane zu bilden.^[48] Im vorliegenden Fall ist die Wahl einer koordinierenden Base, speziell N -Hydroxysuccinimid, entscheidend für den Umsatz, da mit anderen Basen überhaupt keine Dihydropyrane erhalten wurden.^[49]

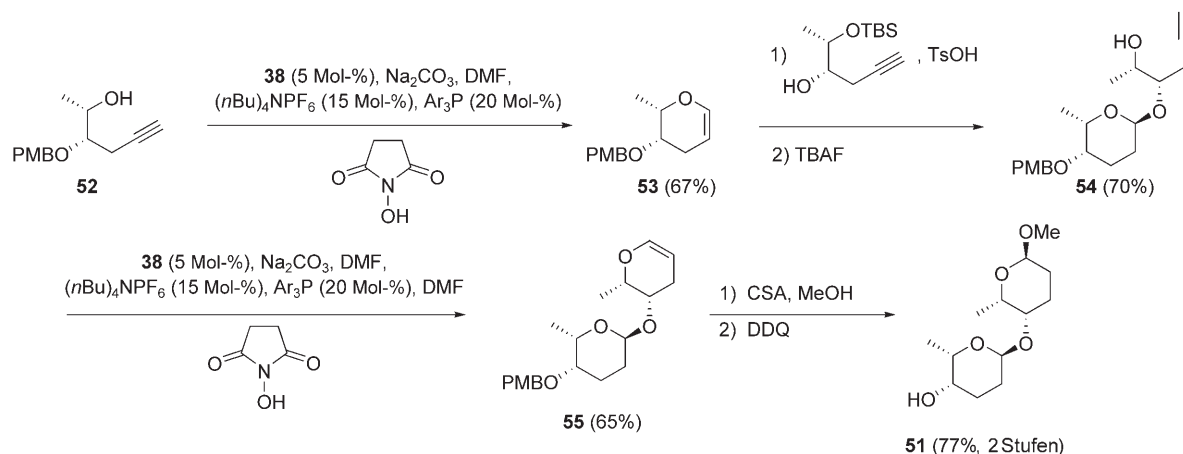
Die divergente Reaktion eignet sich gut für die Anwendung in der Synthese. Die mehrfache Cycloisomerisierung, analog zu McDonalds eleganter Anwendung der Wolfram-katalysierten Cycloisomerisierung,^[39] öffnete einen präparativen Zugang zu dem aus *Streptomyces* isolierten, antiviralen Bis(tetrahydropyran)-Naturstoff Narbodin A (**51**) (Schema 5).^[50] Dabei reagierte der Alkohol **52** unter Standardreaktionsbedingungen zum Dihydropyran **53**. Die stereoselektive Bildung des anomeren Ethers **54** und die nachfolgende zweite

Cycloisomerisierung lieferten das Glycol **55** in sehr guter Ausbeute. Schließlich führten die säurekatalysierte Addition von Methanol und das nachfolgende Entschützen zu Narbodin A (**51**).

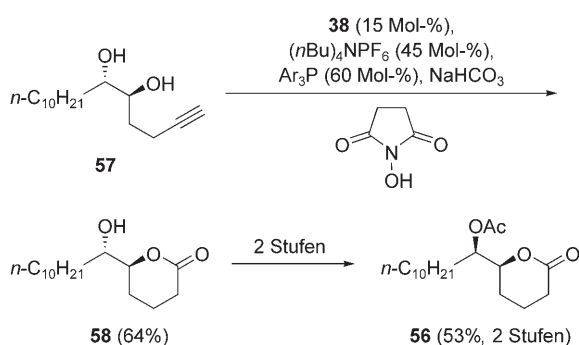
Die oxidative Cyclisierung ist gleichermaßen nützlich für die Naturstoffsynthese. So wurde eine kurze, formale Synthese des Stechmückenpheromons **56** entwickelt (Schema 6),^[51,52] bei der das Diol **57** unter den Standardbedingungen für oxidative Cyclisierungen umgesetzt wurde und das Hydroxylacton **58**, eine Zwischenstufe in der von Kotsuki et al. entwickelten Syntheseroute,^[53] in 64 % Ausbeute lieferte.



Schema 4. Postulierter Mechanismus für die Cycloisomerisierung (Zyklus A) und die oxidative Cyclisierung (Zyklus B).



Schema 5. Mehrfache Cycloisomerisierung bei der Totalsynthese von Narbosin A (51); PMB = *para*-Methoxybenzyl, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ts = 4-Toluolsulfonyl, CSA = 10-Camphersulfonsäure, DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

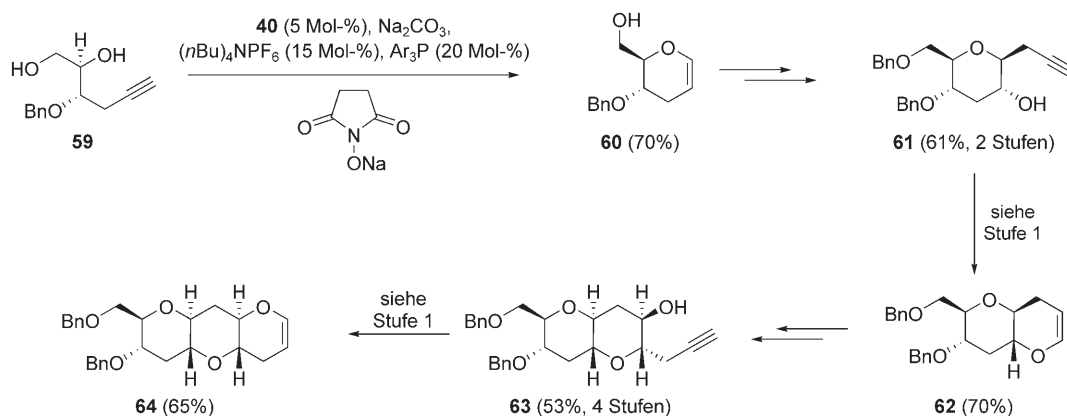


Schema 6. Formale Totalsynthese des Insektenpheromons 56 über eine Ruthenium-katalysierte oxidative Cyclisierung.

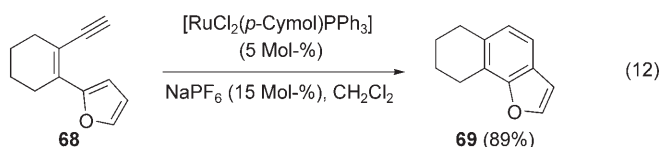
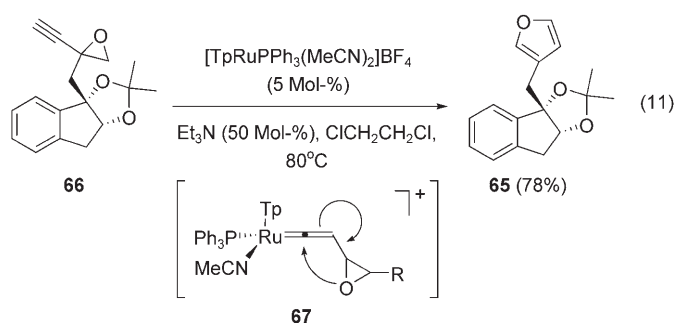
Die marinen Leitertoxine sind eine strukturell faszinierende Naturstoffklasse.^[54] Mit der effizienten Ruthenium-katalysierten Cycloisomerisierung war ein iterativer Weg zu den im BCD-Ringfragment von Yessotoxin^[55] gefundenen, *trans*-anellierten Tetrahydropyran-Ringsystemen vorstellbar (Schema 7). Yessotoxin ist ein Polyethertoxin, das an Durchfallerkrankungen beteiligt ist, die von Schalentieren hervor-

gerufen werden. Der leicht zugängliche Alkohol 59 lieferte unter den Standardbedingungen für die Cycloisomerisierung das Glycal 60 in ausgezeichneter Ausbeute. Dieses wurde in zwei Stufen in den Alkynylalkohol 61 umgewandelt, womit die Voraussetzung für eine zweite Cycloisomerisierung geschaffen war, die glatt den Bicyclus 62 ergab. Einfache Umsetzungen führten wieder zum benötigten 5-Hydroxy-1-alkin 63. Eine dritte Cycloisomerisierung lieferte schließlich das tricyclische Glycal 64 in ausgezeichneter Ausbeute.

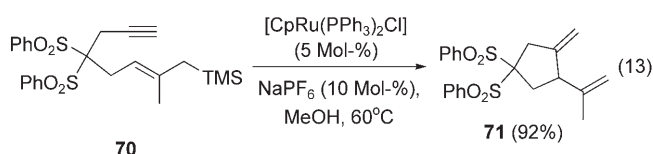
Alternative Methoden zum Abfangen von Ruthenium-Vinyliden-Komplexen durch Nucleophile führten ebenfalls zu Katalysezyklen. Liu et al. beschrieben vor kurzem eine effiziente Ruthenium-katalysierte Synthese funktionalisierter Furane (z.B. 65) aus Propargylepoxiden (z.B. 66) mit sehr guten Ausbeuten [Gl. (11), Tp = Tris(pyrazolyl)borat].^[56] Für diese Reaktion wurde, gestützt durch Markierungsexperimente mit Deuterium, ein Ruthenium-Vinyliden 67 als Schlüsselintermediat angenommen. Zum Abfangen von Ruthenium-Vinylidenen wurden auch Kohlenstoffnucleophile eingesetzt: Merlic et al. zeigten, dass Dienylalkine (z.B. 68) in Gegenwart von [RuCl₂(*p*-Cymol)PPh₃] und NaPF₆ in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Furanen (z.B. 69) cyclisiert werden können [Gl. (12)].^[57]



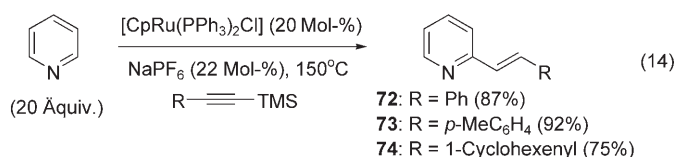
Schema 7. Mehrfache Ruthenium-katalysierte Cycloisomerisierung zur Synthese *trans*-anellierter Tetrahydropyrane.



Bei der Cyclisierung von 1-Alkin-6-Allyl-Silanen wie **70** zu 1,4-Dienen wie **71** wird ebenfalls eine Ruthenium-Vinylidenspezies als Zwischenstufe in Betracht gezogen. Echavarren et al. demonstrierten, dass das Enin **70** in Gegenwart des [CpRu(PPh₃)₂Cl]-Präkatalysators und NaPF₆ glatt zum Dien **71** reagiert. Das Silan stabilisiert vermutlich die während des Ringschlusses auftretende positive Ladung [Gl. (13)].^[58] Die

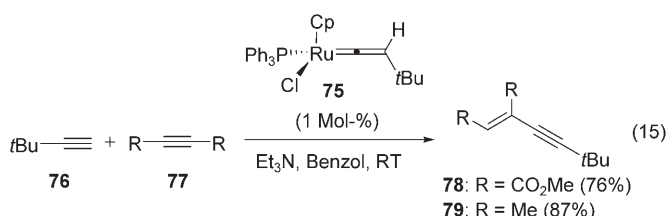


Ruthenium-Katalyse wurde auch zur Alkenylierung von Pyridin eingesetzt, wodurch die 2-Alkenylpyridine **72–74** in hohen Ausbeuten erhalten wurden. Das Pyridinmolekül wird dabei vermutlich gegen einen Phosphanliganden ausgetauscht, wodurch der Heterocyclen eine günstige Position zur Vinyliden-Einheit einnimmt und so eine regioselektive Alkenylierung ermöglicht [Gl. (14), TMS = Trimethylsilyl].



Dieser Mechanismus wurde durch den Wechsel zum zwei-zähligen Phosphan dppe belegt, da in diesem Fall keine Alkenylierung erfolgte.^[59]

Es gibt auch mehrere Berichte zur Beteiligung von Ruthenium-Vinylidenen an Carbametalierungen.^[60] Ein besonders interessantes Beispiel stammt von Yi et al.: Der Vinyliden-Komplex **75** katalysiert die Kreuzkupplung von *tert*-Butylacetylen (**76**) mit den Alkinen **77** zu den Additionsprodukten (z.B. **78** und **79**) in hervorragenden Ausbeuten [Gl. (15)].^[61] Bemerkenswerterweise reagierten elektronenreiche und elektronenarme Alkine gleichermaßen gut.

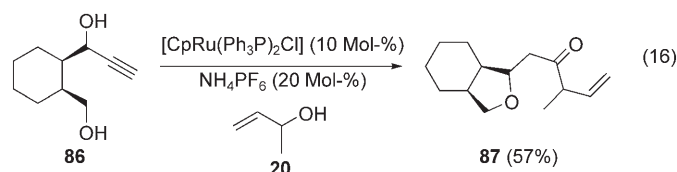


3. Additionen über Allenyliden-Komplexe

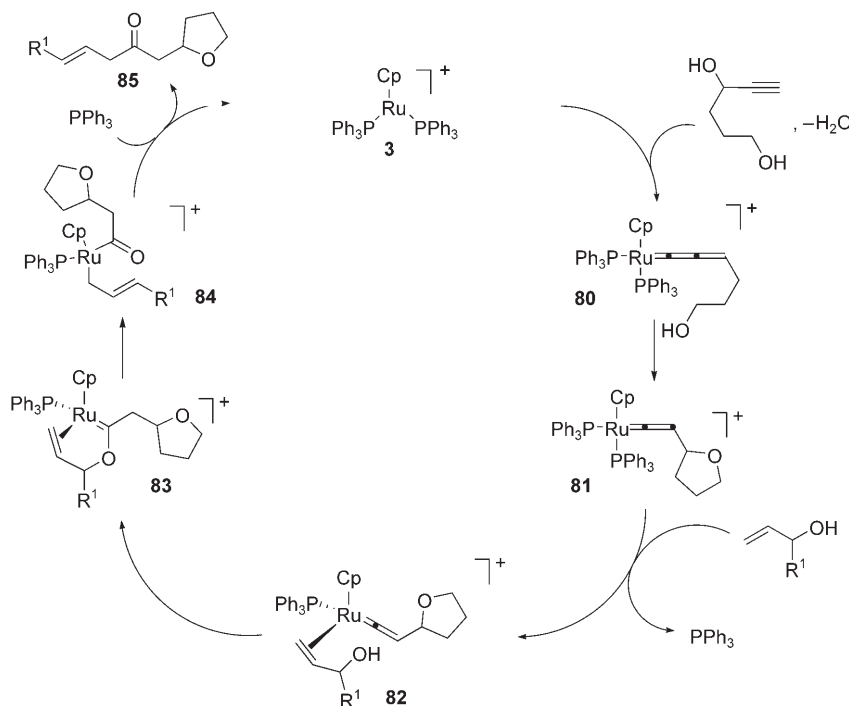
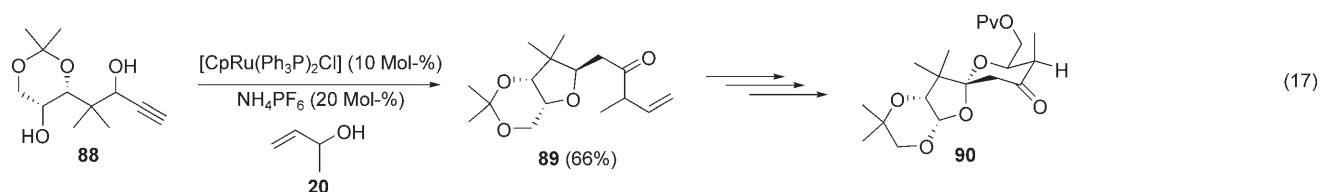
Übergangsmetall-Allenyliden-Komplexe haben in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit auf sich gezogen, sowohl wegen ihrer interessanten Struktureigenschaften als auch wegen der zahlreichen Umwandlungen, die sie eingehen.^[62,63] Die meisten Synthesen beruhen auf der zuerst von Selegue beschriebenen, spontanen Dehydratisierung von Propargylalkoholen oder entsprechenden Variationen.^[64] Mehrere stöchiometrische Metall-Allenyliden-Komplexe sind beschrieben worden, und ihre Chemie ist gut dokumentiert.^[13] Ihre Anwendung in der nichtmetathetischen Katalyse ist allerdings wenig erforscht.

Es war vor allem die Möglichkeit zur Aktivierung von drei Kohlenstoffatomen, die unser Interesse an einer Verwendung von Ruthenium-Allenyliden-Komplexen in Katalyseprozessen weckte. Anfangs waren Komplexe in mehreren interessanten Bereichen stöchiometrisch eingesetzt worden, katalytische Anwendungen wurden allerdings nicht entwickelt. Der Erfolg von Ruthenium-Vinyliden-Komplexen bei Kondensationen (siehe Abschnitt 2) ermutigte zur Untersuchung entsprechender Allenyliden-Komplexe. Speziell durch gebundene Nucleophile könnte der Allenyliden-Komplex abgefangen werden, wodurch ein Vinyliden-Komplex erzeugt wird, der eine Addition eingetht und damit eine Tandemreaktion aus Cyclisierung und Addition auslöst (Schema 8). Der Allenyliden-Komplex **80** sollte leicht aus dem Ruthenium-Komplex **3** und dem Propargylalkohol zugänglich sein. Die gebundene Hydroxygruppe würde die gleichzeitige Bildung des Tetrahydrofuran-Derivats **81** und des Vinyliden-Komplexes bewirken, der eine Addition (über **82–85**, wie schon beschrieben) eingehen würde.

Mit [CpRu(Ph₃P)₂Cl] und NH₄PF₆ als Katalysator liefern ω -Hydroxypropargylalkohole sowohl Fünf- als auch Sechsringe in guten Ausbeuten [Gl. (16)]. So cyclisierte

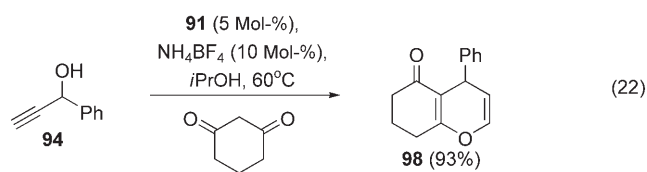
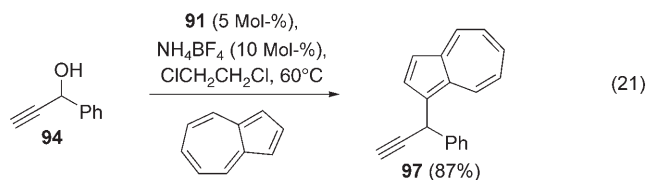
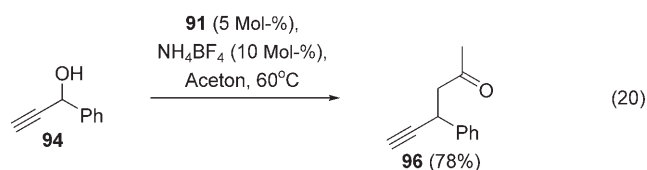
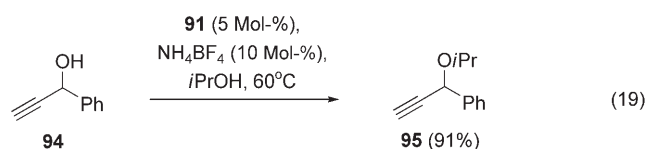
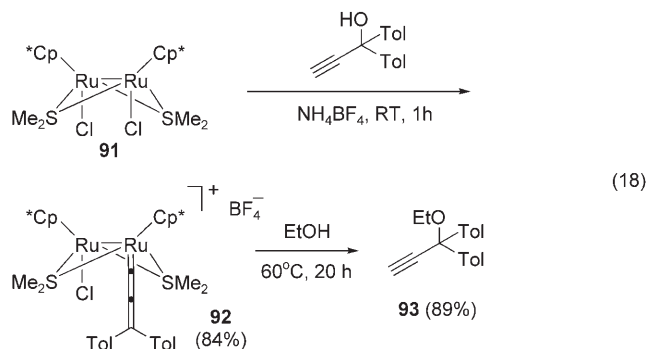


Diol **86** glatt in sehr guter Ausbeute (57%) zum Bicyclus **87**.^[65] Ähnlich leicht wurde die Spiroketal-Untereinheit von Calyculin A erhalten: Der Propargylalkohol **88** lieferte durch die Tandemreaktion aus Cyclisierung und Addition [Gl. (17), Pv = Pivaloyl],^[66] **89**, eine Vorstufe von **90**.



Schema 8. Tandemreaktion aus Cyclisierung und Addition von Propargylalkoholen mit Allylalkoholen.

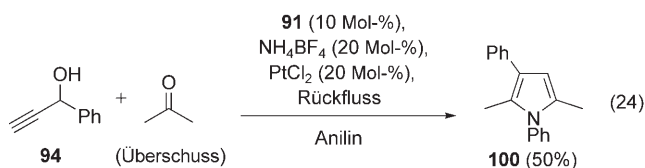
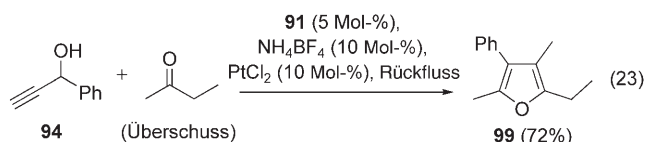
Bei mehreren faszinierenden Reaktionen aus der jüngeren Zeit spielten Ruthenium-Allenyliden-Zwischenstufen eine Rolle. Hidai, Uemura et al. haben beispielsweise umfassend über die Verwendung des Thiolat-verbrückten dimetalischen Ruthenium-Komplexes **91** in mehreren Nicholas-Additionen an terminalen Propargylalkoholen berichtet.^[67] Hidai isolierte den Allenyliden-Komplex **92** in 84 % Ausbeute bei der Umsetzung von **91** mit 1,1-Ditolylpropargylalkohol. Dieser wurde wiederum beim Erhitzen in Ethanol an der C_γ-Position substituiert und lieferte den Ether **93** in 89 % Ausbeute [Gl. (18), Cp* = Pentamethylcyclopentyl, Tol = Toly].



Der Präkatalysator **91** wurde in unterschiedlichen Propargylsubstitutionsreaktionen geprüft; dabei erwies er sich als ein sehr effizientes und allgemein verwendbares Katalysatorsystem für die Addition von vielen Nucleophilen wie Alkoholen [Gl. (19)], Ketonen [Gl. (20)],^[68] aromatischen Gruppen [Gl. (21)],^[69] 1,3-Dicarbonylverbindungen [Gl. (22)]^[70] sowie Amidinen, Aminen, Phosphinoxiden,^[67] Phenolen^[71] und Olefinen.^[72] Die Autoren haben den Anwendungsbereich dieser Reaktion auf die Verwendung von Thiolen als Nucleophile und von internen Propargylalkoholen als Elektrophile ausgedehnt. Hier wird allerdings ein anderer Mechanismus als der über den Allenyliden-Komplex (wie **92**) angenommen.^[73,74]

Eine andere bemerkenswerte Anwendung, die von derselben Arbeitsgruppe stammt, ist die sequenzielle Ru- und Pt-katalysierte Eintopfsynthese von Furanen und Pyrrolen. Propargylalkohole liefern bei einer Ru-katalysierten Propargylsubstitution durch ein Keton und eine nach-

folgende Pt-katalysierte Hydratisierung/Cyclisierung den gewünschten Heterocyclen (z.B. **99**) in guter Ausbeute [Gl. (23)].^[74] Nach dieser Methode sind durch Zugabe eines Äquivalents Anilin auch Pyrrole (z.B. **100**) zugänglich [Gl. (24)], allerdings wird hier eine größere Katalysatorbeladung benötigt, um eine vollständige Umsetzung zu erreichen.

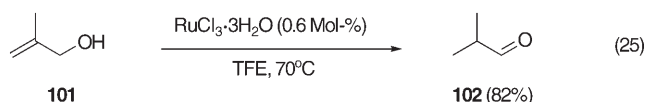


Der Synthesechemiker muss sich aber nicht auf die Ruthenium-Katalyse beschränken, da mehrere Arbeitsgruppen Metall-katalysierte Propargylsubstitutionen entwickelt haben: Mahrwald et al. haben eine Titan-katalysierte Propargylsubstitution entworfen,^[75] und Toste et al. gelang die Rhenium-katalysierte Addition von Alkoholen,^[76] Allylsilanen^[77] und elektronenreichen Arylgruppen^[78] an Alkine mit terminalen und internen Dreifachbindungen in hervorragenden Ausbeuten. Schließlich beschrieben Matsuda et al. die Iridium-katalysierte Alkylierung von Propargylestern mit Enoxysilanen.^[79]

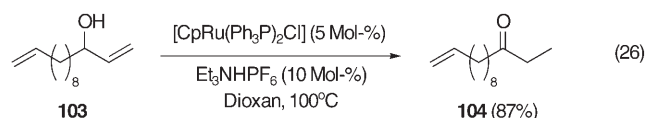
4. Redoxisomerisierung

Umwandlungen zur Einstellung von Oxidationsstufen sind von grundlegender Bedeutung in der organischen Synthese. Diese Umwandlungen sind oft wenig atomökonomisch, da sie häufig mehrere Stufen sowie den stöchiometrischen Einsatz von Reagentien erfordern. Die Überführung ungesättigter Alkohole (z.B. Allylalkohole) in Ketone oder Aldehyde bietet eine attraktive, einstufige Alternative zu herkömmlichen Reduktions-Oxidations-Methoden. Viele Übergangsmetall-basierte Katalysatorsysteme sind entwickelt worden,^[80,81] wobei die Ruthenium-Katalyse seit der frühen Arbeit von Strohmeier und Weigelt^[82] eine zentrale Rolle gespielt hat. Später demonstrierten Pascal und Dedieu^[83] die Verwendbarkeit von $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator für die Isomerisierung von Allylalkoholen (z.B. **101**) zu Aldehyden (z.B. **102**) [Gl. (25), TFE = Trifluorethanol].

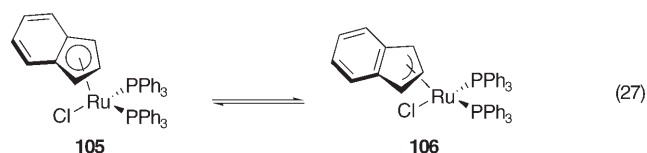
Einige Allylalkohole werden durch bestimmte Ruthenium-Komplexe zu gesättigten Ketonen isomerisiert. Diese interessante Beobachtung rechtfertigte eine tiefergehende



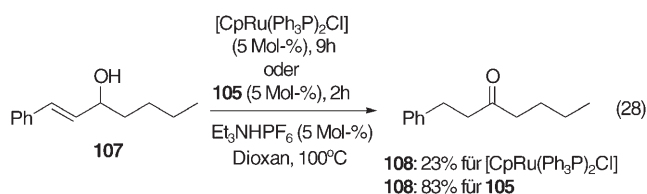
Untersuchung, zumal die Komplexe hohe Chemoselektivität gezeigt hatten und dazu geeignet sein könnten, die bei Übergangsmetall-katalysierten Isomerisierungen meist beobachteten Chemoselektivitätsprobleme zu überwinden. Tatsächlich isomerisieren Verbindungen mit isolierten Doppelbindungen (wie **103**) durch Umsetzung der Allylalkohole mit $[\text{CpRu}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}]$ (**1**) und Triethylammoniumhexafluorophosphat in heißem Dioxan glatt und in hohen Ausbeuten zu den Ketonen **104** [Gl. (26)], ohne dass dabei die isolierte Doppelbindung angegriffen wird.^[84] Auch freie Alkohole, Ester, Carbonylgruppen, Alkine und terminale Alkene bleiben dank dieser Chemoselektivität unbeeinflusst.



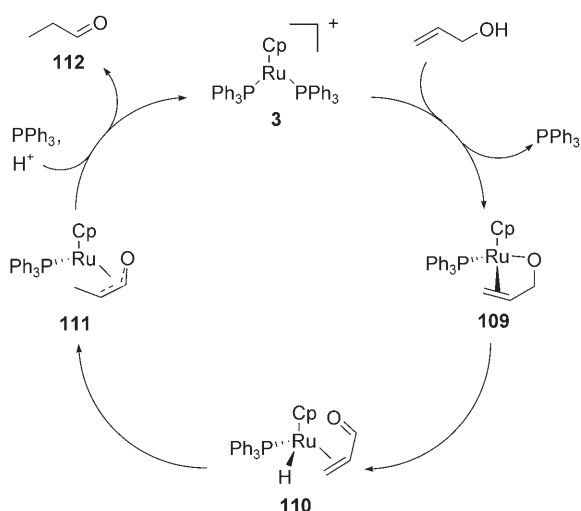
Cyclische Substrate mit sterisch anspruchsvollen Allylalkohol-Einheiten reagierten träge mit dem Cyclopentadienyl-Komplex. Die niedrigeren Geschwindigkeiten wurden sowohl der langsameren Koordination eines sterisch anspruchsvollen Olefins an den Katalysator zugeschrieben als auch der Anforderung, eine Koordinationsstelle für die β -Hydrideliminierung freizumachen. Zur Öffnung einer solcher Koordinationsstelle wäre hier die Abdissoziation eines Phosphans nicht geeignet, weil die Phosphan-Ru-Bindung stärker ist als die Olefin-Ru-Bindung. Eine Verringerung der Haptizität des Cyclopentadienylliganden von η^5 zu η^3 würde ebenfalls zum gewünschten Ergebnis führen [Gl. (27)]. Daher versprach der



Wechsel zu einem Liganden, der leichter die Haptizität ändert, eine erhöhte Reaktivität bei der Isomerisierung schwieriger Substrate.^[85] Tatsächlich erwies sich der Indenyl-Komplex **105**^[86–88] als sehr viel reaktiver und lieferte in nur zwei Stunden das isomerisierte Produkt **108** in hervorragender Ausbeute [Gl. (28)]. Die erhöhte Reaktivität geht allerdings mit einem Verlust an Chemoselektivität einher.



Schema 9 zeigt den Mechanismus der Redoxisomerisierung von Allylalkoholen. Die einleitende Koordination der Doppelbindung und der allylischen Hydroxygruppe liefert

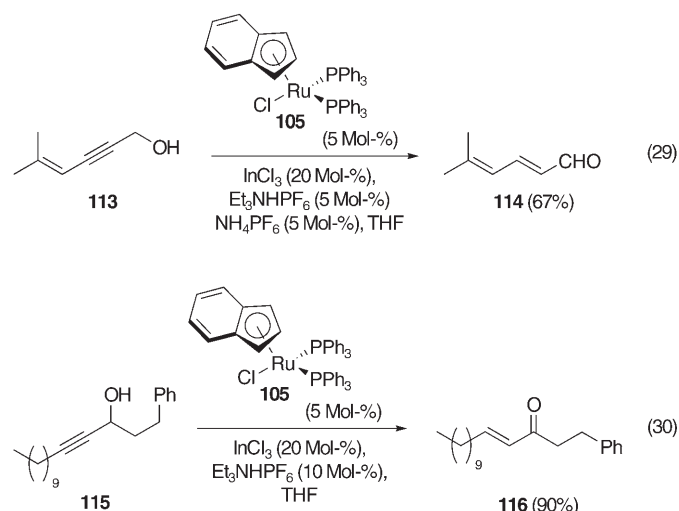


Schema 9. Postulierter Mechanismus für die Redoxisomerisierung von Allylalkoholen.

einen Komplex wie **109**. Nachfolgende β -Hydrideliminierung führt zum Rutheniumhydrid **110**. Durch migratorische Insertion bildet sich das Ruthenacyclobuten **111**. Dieses wird leicht protoniert, wobei der Aldehyd **112** und der regenerierte Katalysator **3** entstehen. Markierungsexperimente mit Deuterium stützen diesen Mechanismus.^[89]

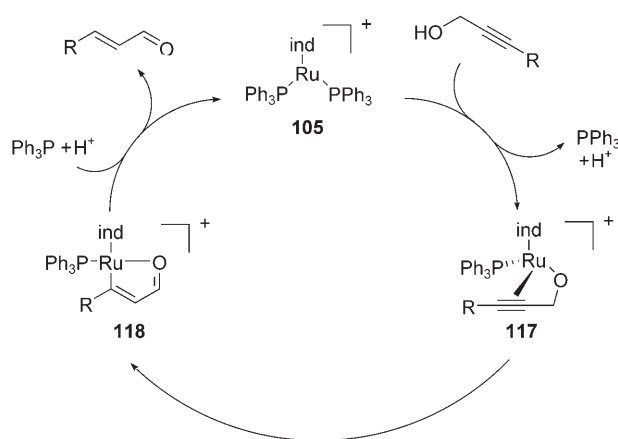
Ruthenium-Komplexe, die leichter die 14-Elektronenspezies **3** ergeben, sollten reaktivere Isomerisierungskatalysatoren sein. Tatsächlich erwiesen sich Komplexe mit labileren Liganden, wie $[\text{RuCp}(\text{PR}_3)_2(\text{MeCN})_2]\text{PF}_6$, als reaktiver und ermöglichten eine Reaktion bei niedrigeren Temperaturen.^[90] Die höhere Reaktivität bringt jedoch eine niedrigere Chemoselektivität mit sich. Schließlich wurden andere Ruthenium-Komplexe gefunden, die die Redoxisomerisierung von Allylalkoholen katalysieren, darunter mehrere Ru-Hydridspezies^[80], Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP)^[91] und der Vinyliden-Metathese-Katalysator von Grubbs.^[92]

Die Ruthenium-katalysierte Isomerisierung unterscheidet sich insofern von anderen Isomerisierungen, als sie nicht auf Allylalkohole beschränkt ist. Vielmehr verläuft die Redoxisomerisierung mit Propargylalkoholen zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen gleichermaßen gut. Diese Umwandlung wird gewöhnlich über die Meyer-Schuster-Umlagerung durchgeführt, bei der eine propargylische Hydroxygruppe übertragen wird.^[93] Bisher sind Übergangsmetall-katalysierte Isomerisierungen auf der Basis von Pd,^[94–96] Rh,^[97] Ir^[98] und Ru^[99] beschrieben worden. Im letzten Fall wird ein Tris(triphenylphosphan)rutheniumdichlorid-Präkatalysator in Kombination mit einem Trialkylphosphan eingesetzt. Diese Reaktion war für uns nicht gut reproduzierbar; deshalb und angeregt durch unseren Erfolg bei der durch $[\text{CpRu}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}]$ und Triethylammoniumhexafluorophosphat katalysierten Isomerisierung von Allylalkoholen übertrugen wir diese Methode auf Propargylalkohole. Mit den Kokatalysatoren Indium(III)-chlorid und Natriumhexafluorophosphat bewirkte der Indenyl-Katalysator **105** schließlich die Redoxisomerisierung von Propargylalkoholen (z.B. **113**). Nach dieser Methode sind Enale wie **114** [Gl. (29)] und Enone wie **116** [Gl. (30)] leicht zugänglich.^[100] Die Reaktion verläuft



mit sehr guter Chemoselektivität und toleriert Carbonyl-, Hydroxy-, Alkin- und Alkengruppen.

Die scheinbare Analogie der Isomerisierung von Propargylalkohol zum Enon mit der Isomerisierung von Allylalkohol zum gesättigten Keton ist völlig irreführend. Mechanistische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass hier eine intramolekulare 1,2-Hydridwanderung der entscheidende Schritt ist (Schema 10), der zur Bildung der vermuteten



Schema 10. Redoxisomerisierung von Propargylalkoholen; ind = Indenyl.

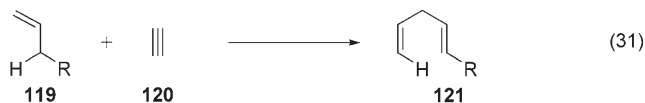
Vinylrutheniumspezies **118** aus **117** führt. Die genaue Funktion des Indium(III)-Salzes ist nicht völlig klar, doch es fungiert höchstwahrscheinlich als ein Halogenophil, das die Bildung des koordinativ ungesättigten Rutheniumkations ermöglicht. Der postulierte Mechanismus wurde durch Markierungsexperimente mit Deuterium belegt.^[100]

5. Die Ruthenium-katalysierte Alken-Alkin-Kupplung

5.1. Hintergrund

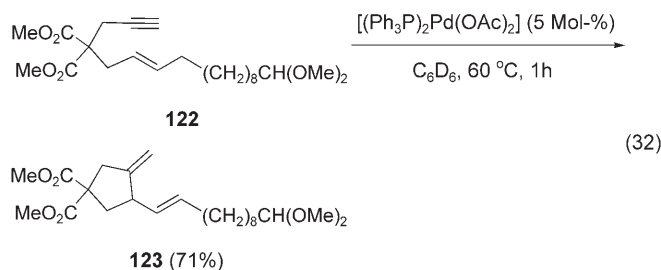
Die Alder-En-Reaktion^[101,102] ist ein erstklassiges Beispiel für eine atomökonomische Reaktion; sie besteht aus einer

einfachen Addition eines Alkens mit einem allylischen Proton (**119**) an einen enophilen Acceptor, typischerweise eine andere ungesättigte Verbindung wie das Alkin **120**, und liefert die entsprechenden 1,4-Diene **121** [Gl. (31)].



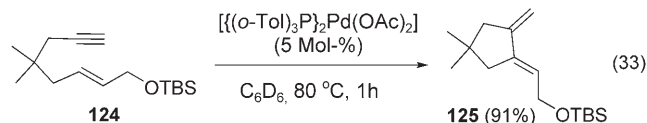
Klassisch läuft diese Reaktion thermisch ab, und man nimmt an, dass sie über eine supra-suprafaciale *endo*- oder *exo*-Sechselektronen-Elektrocyclisierung verläuft.^[103] Elektronenziehende Gruppen am Enophil beschleunigen die Kupplung, und starke Lewis-Säuren verstärken diesen Effekt.^[104] Umgekehrt können auch elektronenreiche Alkene diese Reaktion deutlich beschleunigen.^[105–107] Die thermische En-Reaktion wird zwar in einigen Synthesen verwendet,^[105,106] ihr Nutzen für die Synthese ist allerdings durch die gewöhnlich benötigten, drastischen Bedingungen begrenzt.

Um den präparativen Nutzen dieser Reaktion zu vergrößern, wird ein Katalysator benötigt, der diese Umwandlung selektiv durchführen kann. Man weiß seit langem, dass Palladium sigmatrope Reaktionen vermitteln^[108] und auch katalysieren^[109] kann, und zudem waren ähnliche En-Reaktionen mit Dienen bekannt, die durch Rhodium^[110–113] und Palladium katalysiert werden.^[114] Ein wichtiger Fortschritt war die Entdeckung der Palladium-katalysierten formalen Alder-En-Reaktion von Eninen [Gl. (32)]^[115,116] – der Alken-Alkin-Addition.

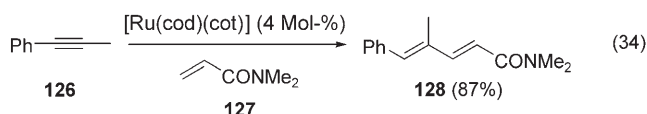


Das Enin **122** cyclisiert beispielsweise in Gegenwart von 5 Mol-% [(Ph₃P)₂Pd(OAc)₂] leicht in 71 % Ausbeute zum 1,4-Dien **123**. Vor dieser Arbeit waren mehrere Beiträge zur Oligomerisierung von Alkinen und Alkenen^[117–119] sowie ein Bericht über eine Allylhalogenid-Alkin-Kupplung zu einem 1,4-Dien erschienen.^[120] Verwandte Palladium-katalysierte Alken-Alkin-Kupplungen zu 1,3-Dienen^[121] und Ruthenium-katalysierte Alkin-Dien-Kupplungen zu 1,3-Eninen sind ebenfalls bekannt.^[122] Der Mechanismus der Palladium-katalysierten Alken-Alkin-Kupplung unterscheidet sich deutlich von dem der thermischen Alder-En-Reaktion, daher kann die Selektivität unterschiedlich sein.^[123] Die Palladium-katalysierte Reaktion verläuft gewöhnlich unter milden Bedingungen und hat sich in der Synthese bereits als nützlich erwiesen.^[116] Palladium kann die katalytische Cycloisomerisierung von Eninen relativ wirksam katalysieren, aber die intermolekulare Alken-Alkin-Kupplung ist unter diesen Bedingun-

gen nicht durchführbar. Außerdem ist die Bildung von 1,4- gegenüber 1,3-Dienen häufig substratkontrolliert.^[124] Ist z. B. eine allylische Sauerstoff-Funktion oder ein tertiäres Kohlenstoffatom in der Allylposition vorhanden, entsteht im Allgemeinen das 1,3-Dien als Hauptprodukt [Gl. (33)]. Das



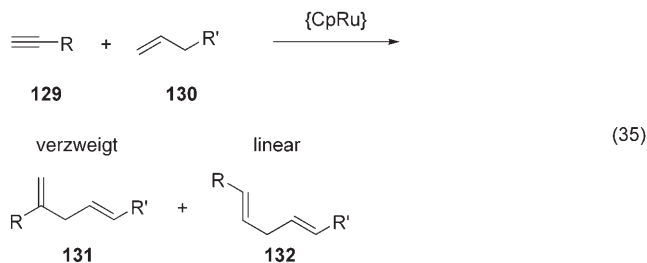
Enin **124** wird durch katalytisches Palladium rasch in 91 % Ausbeute in ein einziges geometrisches Isomer, das 1,3-Dien **125**, umgewandelt. 1,3-Diene sind auch über eine verwandte Reaktion erhältlich, die intermolekulare Umsetzung von Alkinen mit α,β-ungesättigten Amiden unter Ruthenium-Katalyse [Gl. (34); cot = Cyclooctatetraen].^[125]



Demnach wäre die Entwicklung eines allgemeinen Katalysatorsystems, das sowohl die inter- als auch die intramolekulare Alken-Alkin-Kupplung mit Kontrolle der Olefinkonfiguration und der Regiochemie katalysiert, ein wichtiger Fortschritt.

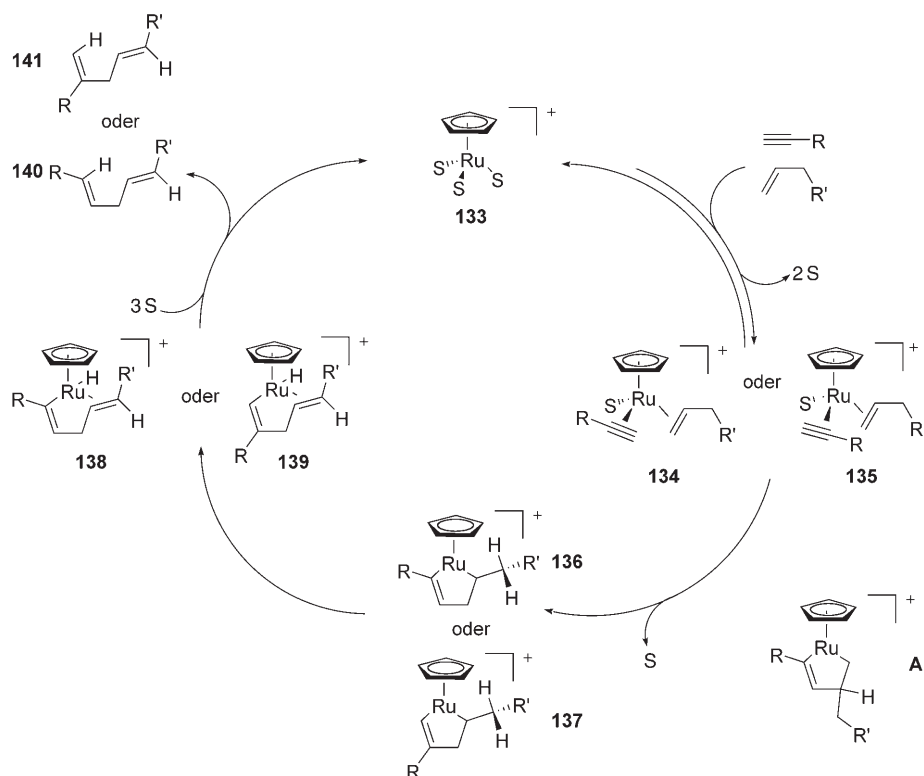
5.2. Intermolekulare Alken-Alkin-Kupplung zu 1,4-Dienen

Motiviert durch unsere erfolgreiche Entwicklung einer Ruthenium-katalysierten Addition (siehe Abschnitt 2), bei der ein aus [CpRu(PPh₃)₂Cl] erhaltener, koordinativ ungesättigter Ruthenium-Komplex die Addition von Alkin und Allylalkohol katalysiert,^[22] wollten wir erforschen, wie sich der Austausch der Phosphanliganden gegen labilere Liganden auswirkt, um dadurch einen koordinativ ungesättigteren kationischen {CpRu}-Komplex als Katalysator für die Alken-Alkin-Kupplung herzustellen.^[126] Diese Reaktion könnte zu zwei regioisomeren Produkten führen, einem „verzweigten“ (**131**) und einem „linearen“ 1,4-Dien (**132**) [Gl. (35)].



Für den Mechanismus der Addition kann man zwei Szenarien in Betracht ziehen: Eine Variante wäre die Insertion eines Alkins in eine durch C-H-Aktivierung erzeugte π-Allylrutheniumhydridspezies zu den Kupplungsprodukten

131 und **132**. Alternativ könnte ein Mechanismus vorliegen, der wie bei der bekannten Pauson-Khand-Reaktion^[127] und der [2+2]-Addition gespannter Olefine und Alkine^[128] ein Ruthenacyclopenten-Intermediat enthält. Beide Mechanismen scheinen plausibel zu sein. Ursprünglich war der C-H-Aktivierungsmechanismus vorgeschlagen worden,^[129] allerdings hat sich seither herausgestellt, dass der Ruthenacyclus-Mechanismus diese Reaktion besser erklärt (Schema 11).



Schema 11. Postulierter Mechanismus der Alken-Alkin-Kupplung; S = Lösungsmittel.

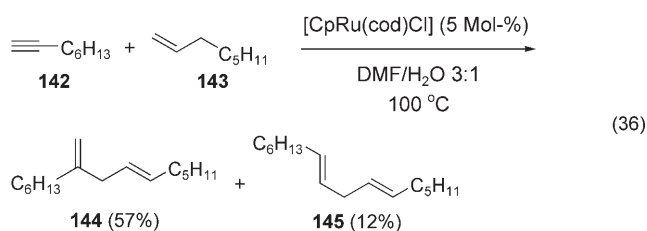
Da Alkine bessere Liganden als Alkene sind, ist die Koordination zweier Alkinmoleküle und die Bildung von Ruthenacyclopentadien sowohl möglich als auch wahrscheinlich – trotzdem ist kein Produkt aus diesem Reaktionsweg gefunden worden, vermutlich wegen der Reversibilität der oxidativen Cyclisierung und dem Fehlen produktiver Reaktionswege ausgehend vom Ruthenacyclopentadien. Nach Koordination und Cyclisierung zu einer von zwei Ruthenium(+IV)-Spezies (**136** und **137**) führt die *syn*- β -Hydrideliminierung zu zwei regioisomeren Vinyl-Rutheniumspezies (**138** und **139**), die durch reduktive Eliminierung die beobachteten Produkte (**140** und **141**) und den regenerierten Katalysator **133** liefern. Die Koordination mit nachfolgender Cyclisierung des Alkins kann auf zwei Weisen ablaufen: Erfolgt die Koordination so, dass die R-Gruppe des Alkins dem Rutheniumatom benachbart ist (z.B. **134**), entsteht das Ruthenacyclopenten-Intermediat **136**, das zum linearen Produkt **140** führt. Koordination und Cyclisierung in entgegengesetzter Weise (z.B. **135**) liefern das verzweigte Produkt **141**. Obwohl auch das Olefin vermutlich in zwei unterschiedlichen Orientierungen koordinieren kann, wird das Produkt aus Ruthenacyclopenten (**A**) nicht beobachtet. Der Hauptgrund dafür ist, dass die geometrischen Anforderungen des endocyclischen *syn*- β -Hydrideliminierungsschritts in einer solchen cyclischen Spezies schwer zu erfüllen sind.

Will man diese Reaktion für Synthesen nutzen, muss die Entstehung der zwei regioisomeren Produkte gesteuert werden. Bei der Umsetzung einfacher nichtfunktionalisierter monosubstituierter Alkene und Alkine mit einer katalytischen Menge {CpRu} entsteht bevorzugt das verzweigte Isomer im Verhältnis von 5:1 bis 10:1 zum linearen Isomer.^[129] 1-Octin (**142**) wird an 1-Octen (**143**) gekuppelt und ergibt selektiv das verzweigte 1,4-Dien **144** im Verhältnis von 5:1 zum linearen 1,4-Dien **145** [Gl. (36)]. Bemerkenswerterweise werden keine Homokupplungsprodukte von Alkin **142** oder Alken **143** isoliert.

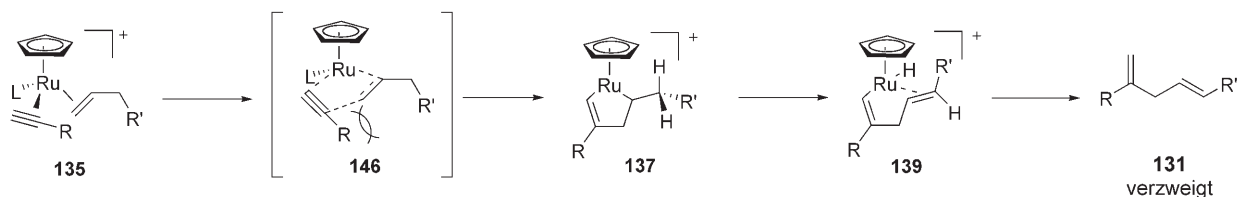
Die Entstehung der isomeren Produkte (z.B. **144** und **145**) lässt sich auf der Basis sterischer Argumente erklären (Schema 12). Auf dem Reaktionsweg zum verzweigten Produkt treten sterische Wechselwirkungen bereits während der C-C-Verknüpfung (**146**) auf, auf dem Weg zum linearen Produkt ergeben sich dagegen sterische Wechselwirkungen zwischen der {CpRu}⁺-Einheit und der R-Gruppe eines monosubstituierten Alkins eher in der Zwischenstufe **138**, die auf die β -Hydrideliminierung folgt. Daher ist **136** der kinetisch gebildete Ruthenacyclus, wohingegen **137** unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen zum Hauptprodukt führt (z.B. wenn die β -Hydrideliminierung langsam verläuft). Die inhärente Selektivität für verzweigte Produkte bei einfachen Alkenen und Alkinen lässt sich durch die Annahme

erklären, dass die Ruthenacyclopenten-Bildung schnell und reversibel erfolgt, wenn beide Isomere (**137** und **136**, Schema 12) zugänglich sind (wie es bei einfachen Alkenen und Alkinen der Fall sein sollte).

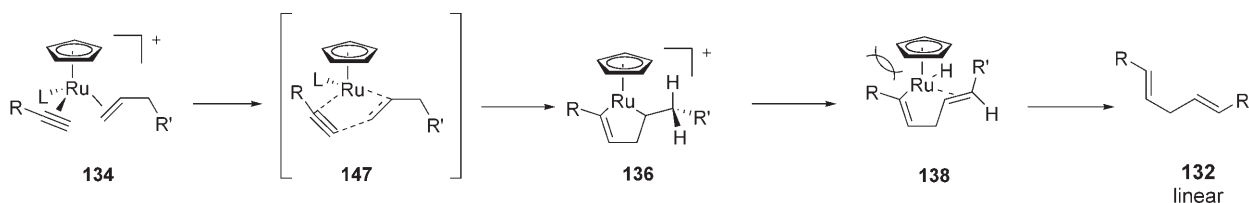
Bei der Bildung des Ruthenacyclopentens **137** über den Übergangszustand **146** treten signifikante sterische Wechselwirkungen auf. Die Produktbildung ist aber bis zum β -Hydrideliminierungsschritt, der langsamer als die Ruthenacyclopentenbildung abläuft, nicht festgelegt. Weil die β -Hydrideliminierung auf dem Weg zum linearen Produkt wegen der angesammelten sterischen Spannung, die aus der β -Eliminierung (z.B. **138**) resultiert, ungünstig ist, wird bei einfachen unverzweigten Alkenen und Alkinen die Bildung



thermodynamischer Weg



kinetischer Weg



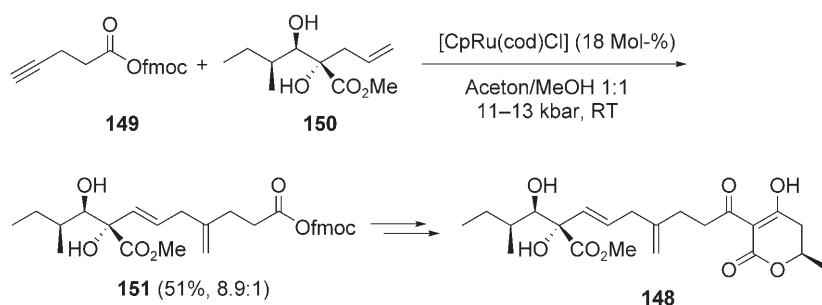
Schema 12. Sterische Wechselwirkungen bei der Alken-Alkin-Kupplung.

des verzweigten Produkts bevorzugt (Curtin-Hammet-Situation). Diese inhärente Selektivität kann jedoch modifiziert werden; am einfachsten, indem die Geschwindigkeit der β -Hydrideliminierung relativ zur Geschwindigkeit der Ruthenacyclusbildung erhöht wird, denn dann führt das kinetisch gebildete Ruthenacyclopenten **136** zur Bildung von überwiegend linearem Produkt. Andere, die inhärente Selektivität beeinflussende Faktoren werden später in diesem Abschnitt diskutiert.

Der ursprüngliche Katalysator für diese Reaktion war $[\text{CpRu}(\text{cod})\text{Cl}]$; dies ist ein Präkatalysator für die vermutete aktive Spezies ($[\text{CpRuL}_2\text{Cl}]$ oder $[\text{CpRuL}_3\text{Cl}]$; L = Ligand (z. B. Lösungsmittel)). Üblicherweise setzt man dabei 5 Mol-% Ruthenium in DMF/ H_2O bei 100°C ein. Bevor eine Alken-Alkin-Kupplung stattfindet, reagiert Cyclooctadien in einer ungewöhnlichen Ruthenium-katalysierten $[2+2+2]$ -Cycloaddition mit einem Alkinmolekül.^[130] Durch diese Reaktion wird ein koordinativ weniger gesättigter Ruthenium-Katalysator gebildet und damit die Reaktivität des Katalysators erhöht. Der Katalysator der zweiten Generation $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ ^[131,132] ist allgemein aktiver, und die Reaktionen verlaufen normalerweise bei Raumtemperatur in Aceton oder DMF. Die Gründe für die erhöhte Reaktivität sind vermutlich die geringere koordinative Sättigung, die aus dem Fehlen des Chloridions im Präkatalysator resultiert, sowie die höhere Geschwindigkeit des Austauschs der Acetonitrilliganden.

Die Brauchbarkeit dieser Methode zum raschen Aufbau komplexer Bausteine aus einfachen Alkenen und Alkinen wird durch die formale Synthese von Alternarsäure (**148**)^[133] (Schema 13) demonstriert. Unter Standardbedingungen führt die Verknüpfung des unverzweigten Alkins **149** mit dem hoch funktionalisierten Alken **150** überwiegend zu einem Verhältnis von 4,9:1 aus verzweigtem Produkt **151** und linearem Produkt. Dieses Verhältnis steigt allerdings bei Durchführung der Reaktion unter erhöhtem Druck auf 8,9:1.

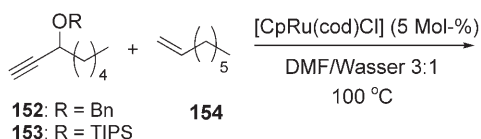
Die Einführung von Propargyl-Substituenten hat kleinere Mengen an verzweigten Produkten zur Folge. Propargylische

Schema 13. Formale Synthese von Alternarsäure (**148**); fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

Sauerstoff-Substituenten kehren die beobachtete Regiochemie sogar um, sodass die linearen Produkte begünstigt werden. Dieser Befund kann durch die Annahme erklärt werden, dass beide Ruthenacyclopentene leicht zugänglich sein müssen, damit verzweigte Produkte entstehen. Ist die Geschwindigkeit der Ruthenacyclopentenbildung wegen einer besonders starken sterischen Wechselwirkung bei der C-C-Bindungsbildung (**146**) deutlich verzögert, dann ist die β -Hydrideliminierung nicht mehr länger der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, und das Hauptprodukt wird durch das „kinetische“ Verhältnis der Ruthenacyclopenten-Zwischenstufen (**136** und **137**) bestimmt. Dieser Effekt wird in Gleichung (37) (Bn = Benzyl, TIPS = Triisopropylsilyl) anhand der Kupplung der unterschiedlich geschützten Alkohole **152** und **153** mit Alken **154** veranschaulicht.

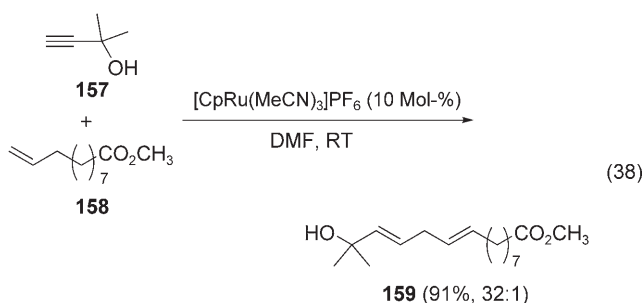
Verändert man den Rest R der Propargylschutzgruppe durch Wechsel von Benzyl (**152**) zu TIPS (**153**), so steigt das Verhältnis von verzweigtem zu linearem Produkt von 1:2 auf 1:4. Zwar könnte man den Effekt von propargylischen Sauerstoff-Substituenten als einen Koordinationseffekt erklären, jedoch stützt die Tatsache, dass eine nicht koordinierende propargylische Sauerstoff-Funktionalität (-OTIPS) die Bildung des linearen Produkts ebenfalls fördert, die Vorstellung von einem überwiegend sterischen Effekt.^[129]

Das lineare Produkt wird fast ausschließlich gebildet, wenn ein tetrasubstituiertes Zentrum der Dreifachbindung im Alkin benachbart ist. So reagiert 2-Methyl-3-buten-2-ol (**157**)



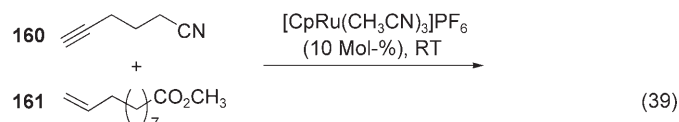
R	Ausb. (%)	155/156
Bn	82%	1 : 2
TIPS	68%	1 : 4

mit dem monosubstituierten Olefin **158** in Gegenwart des Katalysators der zweiten Generation und liefert das lineare Produkt **159** in hervorragender Ausbeute (91%) und im Verhältnis von 32:1 zum verzweigten Isomer [Gl. (38)].^[134]



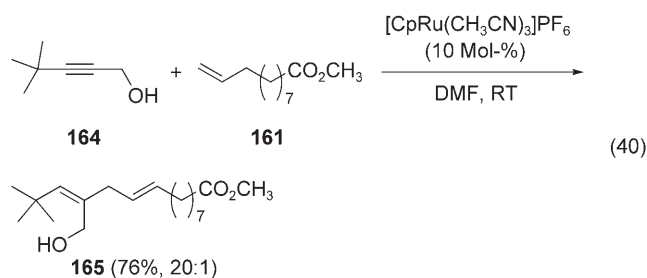
Nicht überraschend hat auch die Wahl des Lösungsmittels großen Einfluss auf die Produktverhältnisse. DMF begünstigt im Allgemeinen die Bildung des verzweigten Isomers, während Aceton zu einem großen Anteil an linearem Produkt führt. Dies beruht auf der stärkeren Donorwirkung von DMF. Zunächst würde dies das effektive Volumen des Ruthenium-Zentrums vergrößern und damit den in **138** (Schema 11) vorhandenen sterischen Effekt verstärken. Des Weiteren reduziert ein stärker koordiniertes Ruthenium-Zentrum die Geschwindigkeit der β -Hydrideliminierung, da für diese eine freie Koordinationsstelle benötigt wird. Grundsätzlich wird durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel die Geschwindigkeit der β -Hydrideliminierung derart verringert, dass der thermodynamische Reaktionsweg (Schema 11) zum Hauptweg wird. Dieser Effekt wird noch verstärkt, wenn der chloridfreie Katalysator $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ eingesetzt wird. Mit diesem Katalysator führt die Reaktion von Hex-5-innitril (**160**) mit Alken **161** in Aceton zu einem 1:1-Verhältnis von verzweigtem mit linearem Produkt. Der Wechsel zu DMF als Lösungsmittel erhöhte das Verhältnis jedoch auf 8:1 [Gl. (39)].^[132]

Die Möglichkeit zur Verwendung disubstituierter Alkine würde die Bedeutung und Reichweite dieser Methode stark vergrößern.^[135] Mit unsymmetrischen Alkinen wird hier das Selektivitätsproblem komplizierter, da die Regiodifferenzierung bezüglich des Alkins sehr vermindert wird. Wie bei



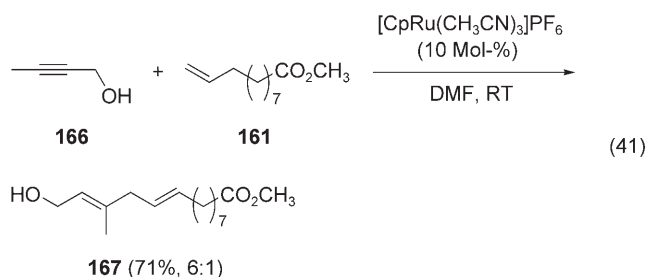
Solvens	Ausb. (%)	162/163
Aceton	78%	1 : 1.1
DMF	65%	8 : 1

monosubstituierten Alkinen zu sehen war, wird die Selektivität von Propargyl-Substituenten dominiert. Im vorliegenden Fall ist dagegen weniger die Propargylalkohol-Einheit als vielmehr die *tert*-Butylgruppe im Alkin **164** der bestimmende Faktor, der die Produktbildung bestimmt, die fast ausschließlich zum linearen Produkt **165** führt [Gl. (40)].^[135] Dieses



Beispiel zeigt, dass eine *tert*-Butylgruppe eine stärker dirigierende Wirkung hat als ein ungehinderter Propargylalkohol.^[135] Dies ist wegen des größeren sterischen Anspruchs der *tert*-Butylgruppe plausibel und ist ein weiteres Beispiel dafür, dass die Koordination nicht der Hauptfaktor bei der Festlegung der Regiochemie ist.

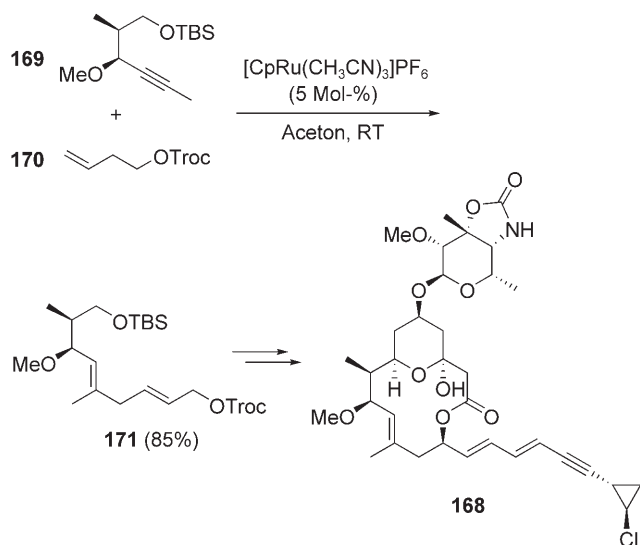
In einfachen disubstituierten Alkinen kann der Propargylalkohol noch als wichtige dirigierende Gruppe fungieren. Wird beispielsweise But-2-in-1-ol (**166**) mit dem monosubstituierten Olefin **161** verknüpft [Gl. (41)], gibt es scheinbar nur



einen geringen sterischen Unterschied zwischen den beiden Propargylpositionen. Dennoch dirigiert die propargylische Hydroxygruppe die Bildung der C-C-Bindung zum von der Hydroxygruppe entfernten Alkinkohlenstoffatom, und es entsteht bevorzugt das Isomer **167** im Verhältnis von 6:1 zum linearen Isomer.

Der sterische Unterschied zwischen einer Methylgruppe und einer primären propargylischen Hydroxygruppe ist mi-

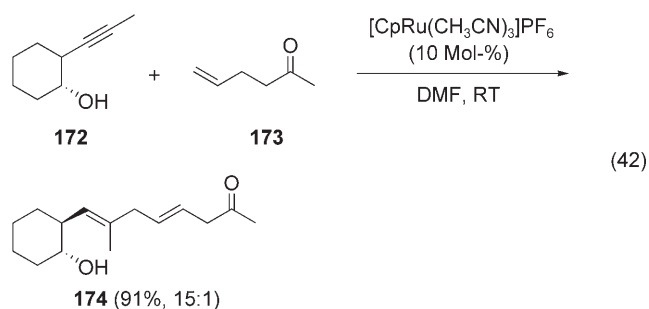
nimal; daher muss die Selektivität aus den unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften resultieren. Durch die elektronenziehende Wirkung der Hydroxygruppe wird die Bildung des linearen Produkts gefördert. Dieser Effekt wurde in einer Schlüsselstufe der Totalsynthese von Callipeltosid A (**168**) erfolgreich genutzt (Schema 14).^[136,137] Der funktionalisierte



Schema 14. Totalsynthese von Callipeltosid A (**168**); Troc = Trichlorethoxycarbonyl.

Propargylether **169** wurde hier mit dem geschützten Alkohol **170** umgesetzt und ergab durch eine distal zum Propargyl-Sauerstoffatom stattfindende C-C-Verknüpfung als einziges Regioisomer das 1,4-Dien **171** in 85% Ausbeute.

Auch Homopropargylalkohole können, allerdings in geringerem Ausmaß, die C-C-Bindungsbildung zum distalen Kohlenstoffatom lenken. Gewöhnlich liegt für einfache Homopropargylalkohole das Verhältnis bei annähernd 4:1 zugunsten des linearen Produkts. Wenn noch eine gewisse sterische Spannung hinzukommt (sekundäre oder tertiäre Alkohole), können hervorragende Selektivitäten erzielt werden [Gl. (42)].^[135] So ergab die Kupplung von Cyclohexanol **172** mit dem Alken **173** fast ausschließlich das lineare Produkt **174**.



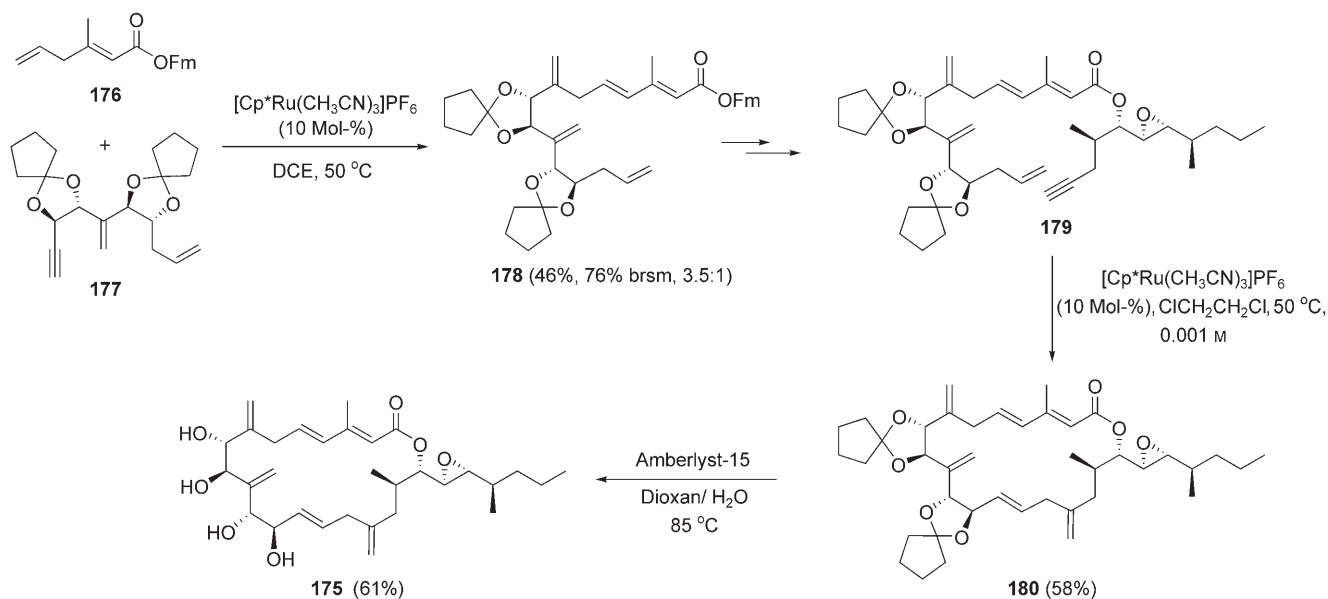
Die Wirkung einfacher sterischer und elektronischer Faktoren lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Ohne propargylische Substituenten werden verzweigte Isomere begünstigt; sind jedoch propargylische Substituenten vorhanden, dann führt die sterische Anforderung in der Region der

sich bildenden C-C-Bindung zu größeren Anteilen an linearen Produkten. Letztere werden begünstigt, wenn das Alkin in Nachbarschaft zur Dreifachbindung polare funktionelle Gruppen enthält.

Die Selektivität kann auch durch den Wechsel zum sterisch anspruchsvolleren $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ -Katalysator verändert werden, bei dem der Cyclopentadienylligand durch den sterisch gehinderten Pentamethylcyclopentadienylliganden (Cp^*) ersetzt ist. Dies wurde bei der Synthese der vorgeschlagenen Struktur von Amphidinolid A (**175**) demonstriert.^[138,139] Das Zielmolekül war über eine intermolekulare und eine nachfolgende intramolekulare Alken-Alkin-Kupplung schnell zugänglich (Schema 15).^[140]

Nach der obigen Diskussion würde man vermuten, dass mit jedem der Standard-Katalysatoren die Selektivität der ersten Alken-Alkin-Kupplung zwischen **176** und **177** wegen des Propargyl-Sauerstoff-Substituenten zum linearen Produkt neigt. Die Bildung des verzweigten Produkts **178** kann jedoch begünstigt werden, wenn ein sperriger Katalysator verwendet wird, der Alkin-Substituenten nahe dem Ruthenium-Zentrum (siehe **136**) benachteiligt. Die sterische Wechselwirkung der $[\text{Cp}^*\text{Ru}]$ -Einheit ist in der potenziellen Zwischenstufe **136** stärker, weshalb der „verzweigte“ Reaktionsweg dominiert. Mit $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ als Katalysator konnten bei 46% isolierter Ausbeute (76% bezogen auf zurückgewonnenes **178**) das verzweigte und das lineare Isomer im Verhältnis 3.5:1 erhalten werden. Zwar ist unklar, ob dieselben Faktoren, die die intermolekulare Reaktion lenken, auch eine Makrocyclisierung beeinflussen, allerdings verläuft die zweite Alken-Alkin-Kupplung von **179** bevorzugt zum verzweigten Produkt **180** (58% Ausbeute), was auch erwartet wurde, weil weder Alkin- noch Alkenpartner sperrige Gruppen oder leicht koordinierende Funktionen aufweisen. Die Effizienz dieser Makrocyclisierung ist bemerkenswert, da sie deutlich höher ist als die der Stille-Kreuzkupplung^[141] oder Olefin-Metathese^[142], die zur Synthese desselben Ringsystems verwendet worden waren. Die Robustheit der Ruthenium-katalysierten Alken-Alkin-Kupplung und auch ihre außerordentliche Chemoselektivität wurden kürzlich eindrucksvoll bei der Aufklärung der korrekten Struktur von Amphidinolid A demonstriert.^[143] Mit dieser Methode wurden neun unterschiedliche Amphidinolid-Diastereomere synthetisiert, was schließlich zur Identifizierung des natürlichen Isomers führte.

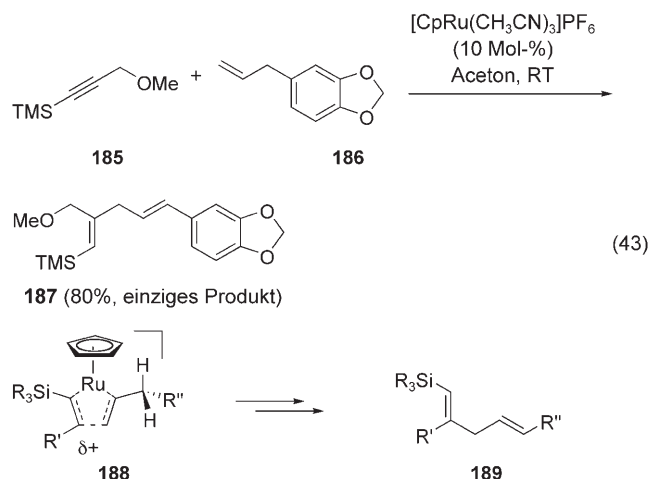
Ein weiteres Mitglied aus der Familie der Amphidinolid-Naturstoffe, das Amphidinolid P (**181**), wurde kürzlich unter Verwendung einer Alken-Alkin-Kupplung synthetisiert (Schema 16). In der entscheidenden Stufe wird das monosubstituierte Olefin **182** an das Enin **183** gekuppelt, wobei völlig selektiv das verzweigte Produkt **184** gebildet wird, das in 75% Ausbeute isoliert werden kann. Anscheinend wird durch Konjugation die Einstellung des Gleichgewichts zwischen den Ruthenacyclen beschleunigt und daher eine höhere Selektivität für das verzweigte Produkt erhalten. Die Synthese von Amphidinolid P (**181**) zeigt mehrere Charakteristika der Ruthenium-katalysierten Alken-Alkin-Kupplung: 1) die bemerkenswerte Chemoselektivität des Ruthenium-Katalysators – vier Doppelbindungen sind in den beiden Reaktionspartnern vorhanden, aber nur die monosubstituierte rea-



Scheme 15. Totalsynthese von Amphidinolid A (**175**); Fm = Fluorenylmethyl, brsm = bezogen auf zurückgewonnenes Ausgangsmaterial.

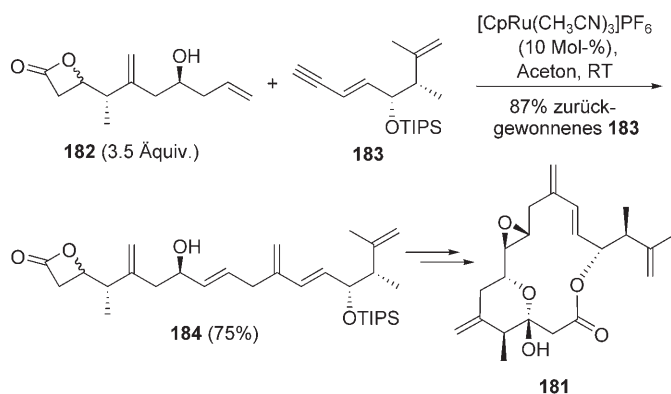
giert; 2) auch das empfindliche β -Lacton wird unter den Reaktionsbedingungen toleriert; 3) auch ein Enin kann an der Kupplung beteiligt sein.

Die bereits angesprochenen sterischen Effekte der Propargyl-Einheit können durch die Verwendung von Alkynylsilanen noch wesentlich stärker genutzt werden. Die sperrige Silylgruppe am Alkin **185** reagiert ähnlich wie die *tert*-Butylgruppe, aber die Vinylsilanprodukte haben dank ihrer vielfältigen, im Anschluss möglichen Umwandlungen wie Kreuzkupplung,^[144] *ipso*-Substitution mit Halogeniden^[145] oder Oxidation einen zusätzlichen präparativen Nutzen.^[146] Eine breite Auswahl an Silylgruppen kann eingesetzt werden, die ausschließlich Produkte wie **187** liefern, die durch C-C-Verknüpfung distal zur Silylgruppe entstehen [Gl. (43)].^[147] Dieser Effekt kann rein sterisch erklärt werden, es könnte aber auch ein elektronischer Effekt beteiligt sein: Silicium stabilisiert bekanntlich eine positive Ladung in der β -Position, und in diesem Fall könnte man sich einen Angriff des Olefins an dieser partiell positiv geladenen Alkinposition (**188**) vorstellen, der zum verzweigten Regioisomer **189** führen würde.

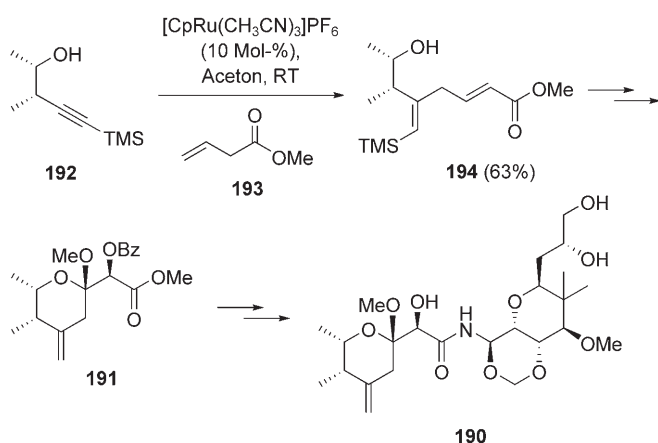


Dass Alkylsilane ausschließlich verzweigte Produkte bilden, führt zu einer großen Auswahl an möglichen präparativen Anwendungen, z.B. der formalen Synthese von (–)-Mycalamid A (**190**) (Schema 17).^[148] In der Schlüsselstufe für den Aufbau der Pyran-Einheit **191** wurde das funktionalisierte Alkin **192** mit dem β,γ -ungesättigten Alken **193** gekuppelt, und man erhielt als einziges Regioisomer das 1,4-Dien **194** in 63 % Ausbeute. Die Kupplung ist bemerkenswert, weil dabei die Doppelbindung in β,γ -Position zu einer Doppelbindung isomerisiert wird, die mit der Esterfunktion konjugiert ist. Die Trimethylsilylgruppe wurde anschließend einfach protodesilyliert, wodurch die empfindliche *exo*-Methylenfunktion freigelegt wurde, die im Zielmolekül **190** vorhanden ist. In dieser Synthese hat die Trimethylsilylgruppe zwei wichtige Funktionen: Erstens kontrolliert sie die Regioselektivität der Kupplung, und zweitens stabilisiert sie die Doppelbindung in der gewünschten *exo*-Position, bis diese im späteren Verlauf der Synthese geschützt werden kann.

Die hoch selektive Kupplung mit Alkynylsilanen kann mit anderen Metall-katalysierten Reaktionen kombiniert

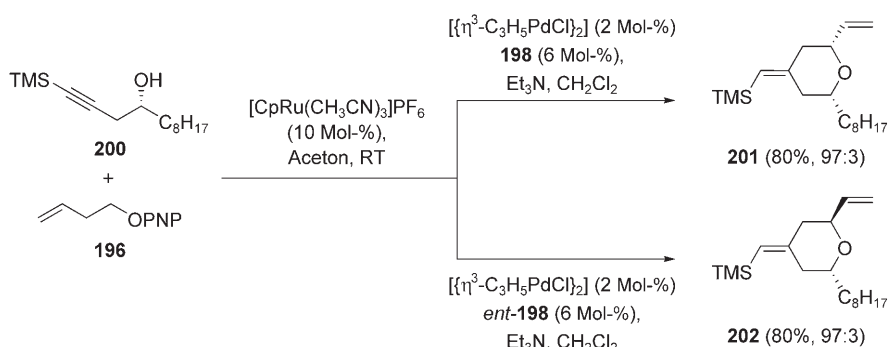


Scheme 16. Synthese von Amphidinolid P (**181**).

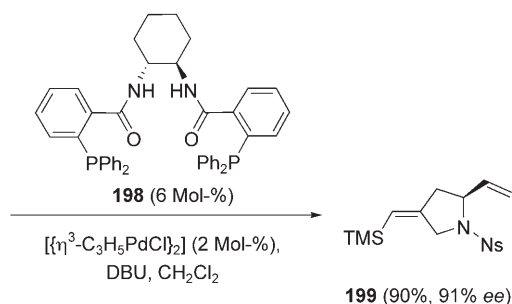
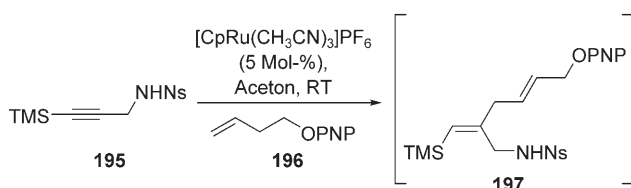


Schema 17. Synthese von (–)-Mycalamid A (190).

werden, wie dem Palladium-katalysierten Angriff von Stickstoff- und Sauerstoffnucleophilen an π -Allylspezies unter Cyclisierung. Diese Tandemreaktion bietet einen schnellen Zugang zu einem breiten Spektrum an Heterocyclen.^[145] Zum Beispiel wird das *N*-geschützte Alkynylsilan **195** ohne weiteres mit dem *para*-Nitrophenyl-geschützten Homoallylalkohol **196** gekuppelt und liefert **197** als einziges Regioisomer [Gl. (44); Ns = 4-Nitrophenylsulfonyl, PNP = 2,6-Bis(diphenylphosphanyl)methylpyridin, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en]. Dieses kann ohne vorher-



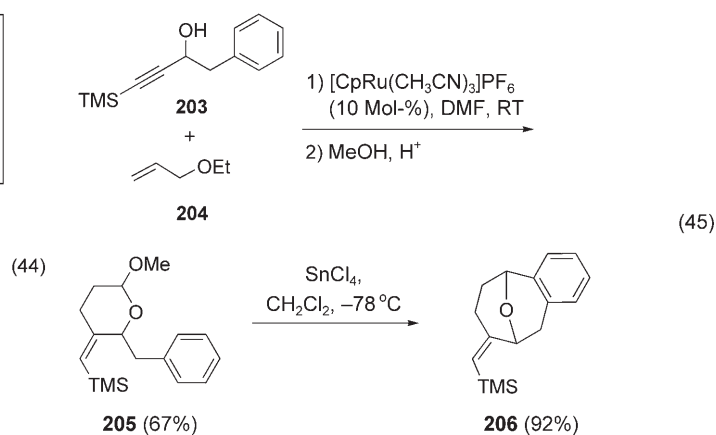
Schema 18. Diastereoselektive Heterocyclenbildung.



rige Isolierung zu einem asymmetrischen Palladium-Katalysator gegeben werden, der aus dem Ligand **198** unter basischen Bedingungen erhalten wird; dabei entsteht das Pyrrolidin **199** in 90 % Ausbeute und mit 91 % *ee*. Mit dieser Methode sind auch sechsgliedrige Stickstoffheterocyclen sowie fünf- und sechsgliedrige Sauerstoffheterocyclen zugänglich.^[145] Die Alken-Alkin-Kupplung isomerisiert hier den Homoallylether **196** zum Allylether **197** und schafft dadurch die Voraussetzung für die Pd-katalysierte π -Allylbildung und

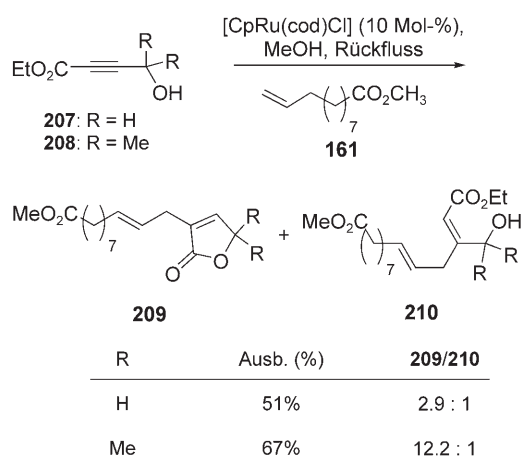
die nachfolgende Abfangreaktion durch das gebundene Nucleophil.

Wird ein chiraler Homopropargylalkohol (**200**, Schema 18) als Kupplungspartner verwendet, so ist jedes Diastereomer (**201** und **202**) der Zielheterocyclen leicht zugänglich, indem man im zweiten, Pd-katalysierten Schritt Liganden mit unterschiedlicher Chiralität (**198** oder *ent*-**198**) einsetzt. Die Ruthenium-katalysierte Alken-Alkin-Kupplung konnte auch mit einer Prins- und Friedel-Crafts-Cyclisierung verknüpft werden, wodurch auf schnelle Weise verschiedene Ringe mittlerer Größe erhalten wurden.^[149] Beispielsweise führt die Kupplung des Silylpropargylalkohols **203** an den Allylether **204** regiospezifisch und in guten Ausbeuten zum Acetal **205**. Anschließend ergibt eine Sn-vermittelte Friedel-Crafts-artige Cyclisierung in hervorragender Ausbeute den Tricyclus **206** [Gl. (45)].



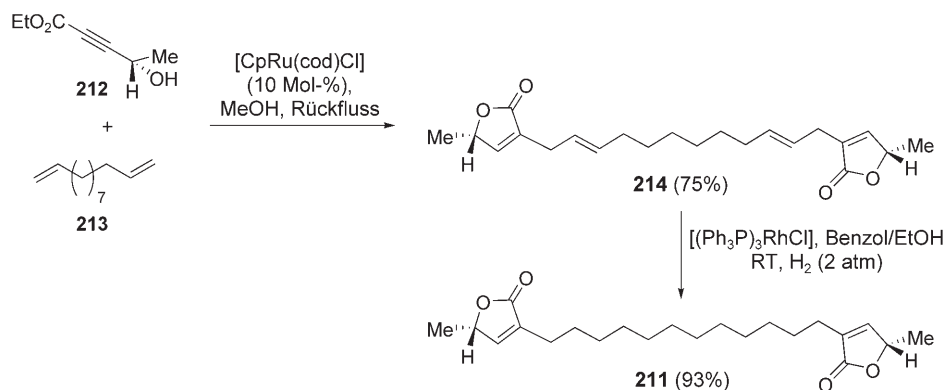
Das bei Alkynylsilanen beobachtete Zusammenspiel von sterischen und elektronischen Effekten kann auch bei Alkinoaten festgestellt werden. Normalerweise erfolgt bei diesen Michael-Acceptoren die Addition am β -Kohlenstoffatom; dies gilt selbst für Lewis-säurekatalysierte En-Reaktionen. In Gegenwart eines Ruthenium-Katalysators entstehen jedoch die Hauptprodukte durch Addition am α -Kohlenstoffatom. Bei γ -Hydroxybutinoaten wie **207** oder **208** reagiert das Produkt unter diesen Reaktionsbedingungen weiter zum ungesättigten Lacton **209** [Gl. (46)].^[150]

Sowohl die Esterfunktion als auch die Hydroxygruppe tragen zur beobachteten Selektivität bei. Die Esterfunktion

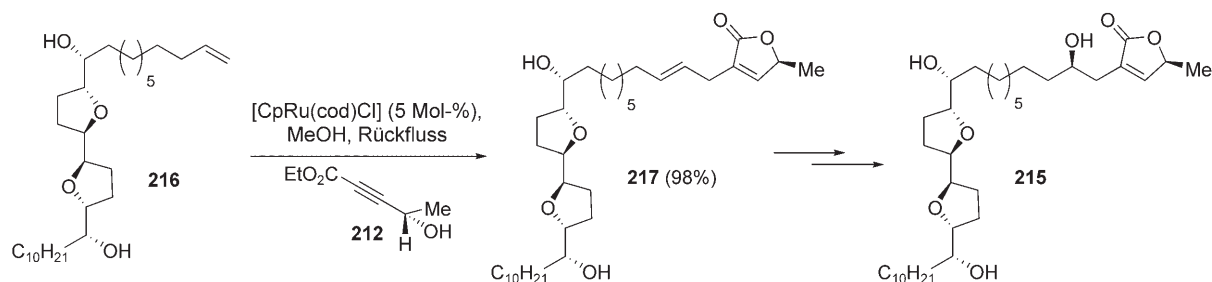


stabilisiert möglicherweise eine partielle negative Ladung in β -Position zum Ruthenium-Zentrum im zunächst gebildeten Ruthenacyclopenten (**137**, Schema 12). Während die Kupplung des einfachen, sterisch ungehinderten Substrats **207** an das Olefin **161** mäßig selektiv ist (2.9:1), weil es die Addition in α -Stellung zum Ester begünstigt, führt die stärkere sterische Hinderung an der Propargylposition durch zwei geminale Methylgruppen (**208**) zu hervorragenden Selektivitätswerten (12.2:1).

Diese Strategie fand bei der Synthese und Konfigurationszuordnung von (+)-Ancepsenolid (**211**) Verwendung (Schema 19).^[150,151] Hierbei wurde durch die bidirektionale Kupplung von Propargylalkohol **212** und Dien **213** das Bislacton **214** in hervorragender Ausbeute erhalten;



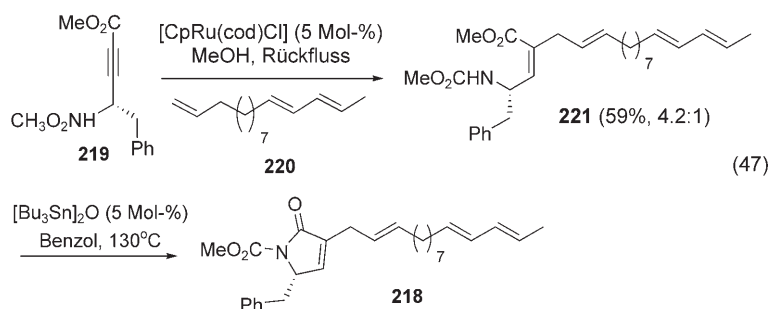
Schema 19. Totalsynthese von (+)-Ancepsenolid (211).



Schema 20. Totalsynthese von (+)-Squamocin E (**215**).

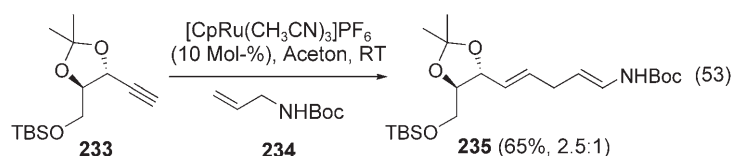
dieses wiederum konnte durch Hydrierung in das Zielmolekül **211** überführt werden. Eine ähnliche Alkinoat-Alken-Kupplung ist auch zur Synthese von Squamocinen verwendet worden, wie am Beispiel von Squamocin E (**215**) erläutert werden soll (Schema 20):^[152,153] Das Alken **216** reagiert mit dem Alkinoat **212** regioselektiv zu **217**, das in nur vier Schritten in das Zielmolekül **215** umgewandelt werden kann. Analog kann Squamocin K aus **217** in einer einzigen Stufe durch Hydrierung der disubstituierten Doppelbindung erhalten werden. Ein anderer verwandter Butenolid-Naturstoff, (+)-Solamin, ist ebenfalls unter Verwendung dieser Methode synthetisiert worden.^[154]

Auch Pyrrolinone [z.B. **218**, Gl. (47)] sind nach dieser Methode in einer zweistufigen Sequenz leicht zugänglich.^[155] Das Propargylamin **219** kuppelt an das Trien **220** und ergibt



das ungesättigte Amin **221** in guter Ausbeute, das wiederum bei Reaktion mit einer geeigneten Lewis-Säure das Lactam **218** bildet. Dieses Beispiel demonstriert sowohl die Regioselektivität (α/β -Regioisomere im Verhältnis 4.2:1), die mit Alkinoaten erhalten wird, als auch die bemerkenswerte Chemoselektivität für monosubstituierte Doppelbindungen. Es ist keine Reaktion am 1,3-Dien-Teil von **220** nachweisbar, obwohl 1,3-Diene im Allgemeinen reaktiver sind als isolierte Doppelbindungen [Gl. (47)].

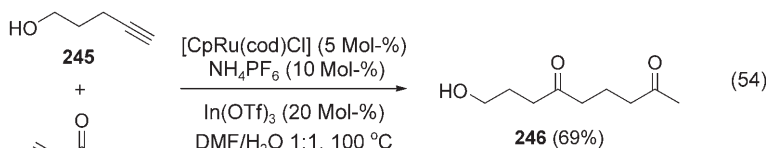
Setzt man das scheinbar verwandte α,β -ungesättigte Inon **222** in dieser Reaktion ein, wird kein 1,4-Dienprodukt isoliert. Interessanterweise ist die halb offene Ruthenocenverbindung **223** das einzige zu isolierende Produkt [Gl. (48)].^[156] Unklar ist, weshalb ein so ausgeprägter Unterschied zwischen Alkinoaten und Alkino-



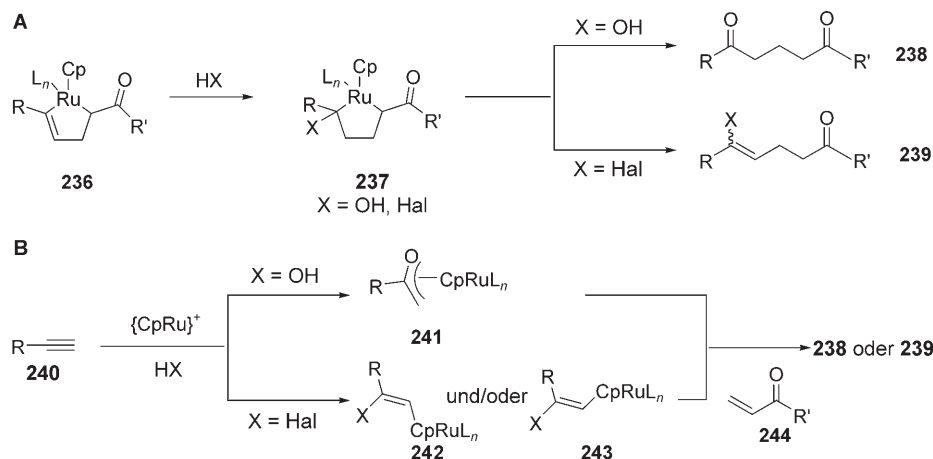
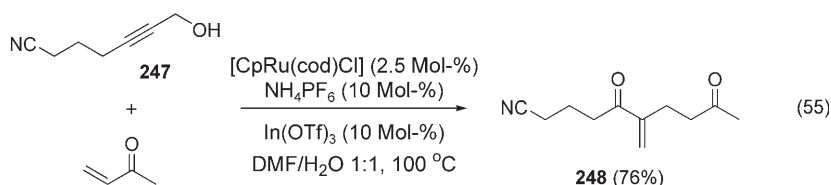
Allylamin **234** in 65 % Ausbeute und mit einem Regioisomenverhältnis von 2.5:1 zum Carbamat **235**. In diesen Fällen fungiert bei Verwendung des {CpRu}-Standard-Katalysators das propargyliche Heteroatom als steuerndes Element, das zur Bildung von überwiegend linearen Produkten führt. Das Verhältnis ist relativ niedrig, hauptsächlich weil das Alkin-Substrat ein sekundärer Propargylether ist.

5.4. Mehrkomponenten-Alken-Alkin-Kupplungen

Die mögliche Schlüsselrolle von Ruthenacyclopenten bei Alken-Alkin-Kupplungen führte zu der Untersuchung, ob Nucleophile an Additionsreaktionen teilnehmen können, wenn keine Protonen für die β -Hydrideliminierung zur Verfügung stehen. In Analogie zu der von Dixneuf et al. entwickelten Alkin/Carboxylat-Additionschemie zur Bildung von Vinylestern^[170] wurden diese Reaktionen abweichend von den früher erwähnten Beispielen so entworfen, dass das vorgeschlagene Ruthenacyclopenten durch Addition eines externen Nucleophils (Weg A, Schema 21) ab-



Alkin und H₂O, um 1,5-Diketone zu bilden [Gl. (54)].^[171] Dabei koppelt Pentinol **245** mit Methylvinylketon (MVK) zum 1,5-Diketon **246**, das als einziges Produkt identifiziert werden konnte. Diese Reaktion gelingt mit verschiedenen terminalen Alkinen und Vinylketonen und ist eine vielseitige Methode zur Synthese von 1,5-Diketonen. Eine verwandte Additionsreaktion mit Enonen und Propargylalkoholen wie **247** wurde entwickelt, um Zugang zu den α,β -ungesättigten 1,5-Diketonen **248** zu erhalten [Gl. (55)]. Das Fehlen ver-



Schema 21. Mechanistische Überlegungen zu Dreikomponentenkupplungen.

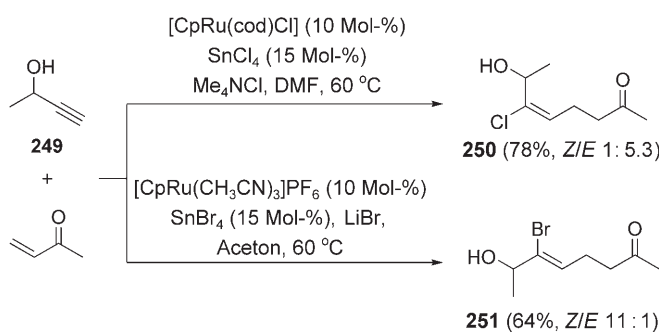
gefangen würde. H₂O oder HX könnten die aus einem Alkin und einem Vinylketon gebildeten Ruthenacyclopentene **236** angreifen und die Ruthenacyclopentane-Intermediate **237** bilden. β -Hydrideliminierung und reduktive Eliminierung würden dann die Ketone **238** bzw. die Vinylhalogenide **239** (Weg A, Schema 21) ergeben.

Dieselben Produkte könnten auch durch eine *cis*- oder *trans*-Wacker-Addition an das Alkin **240** hergestellt werden,

zweigter Produkte, die eigentlich wenigstens in kleineren Mengen zu erwarten wären, könnte auf einen Tandem-Wacker/Michael-Nichtruthenacyclus-Mechanismus hindeuten.

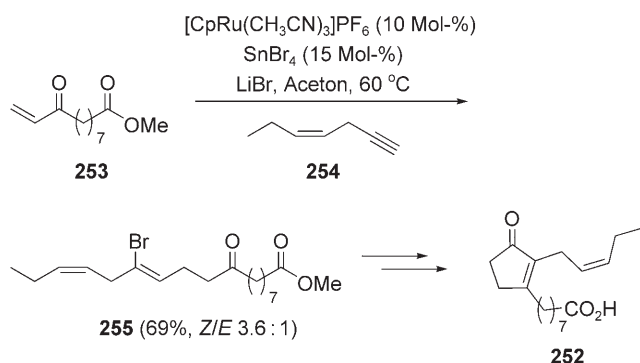
Im Laufe der Entwicklung der intermolekularen hydratisierenden Alkin-Alken-Kupplung wurden Nebenprodukte mit Vinylchlorid-Einheiten isoliert. Es wurde postuliert, dass diese Produkte durch die konkurrierende Addition von Chloridionen, die vom Präkatalysator stammen, an das Alkin entstehen. Diese Reaktion wurde weiter untersucht und optimiert (Schema 22).^[172, 173] Mit verschiedenen mono- und disubstituierten Alkinen und monosubstituierten Vinylketonen verlief sie glatt und lieferte im Allgemeinen *E*-Vinylchloride und *Z*-Vinylbromide in guten Ausbeuten. Zur Optimierung der Chloridaddition wurde [CpRu(cod)Cl] als Katalysator verwendet, aber auch [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ führte zu ähnlichen Ausbeuten und *E/Z*-Selektivitäten.

Die bei der Chloridaddition beobachteten Isomerenmische können erklärt werden, wenn man annimmt, dass sich in einem Wacker-artigen Mechanismus beide Chlorthenate (*cis* und *trans*) bilden können. Der Wechsel zu weniger



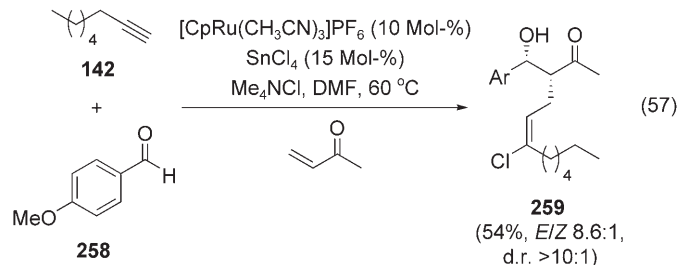
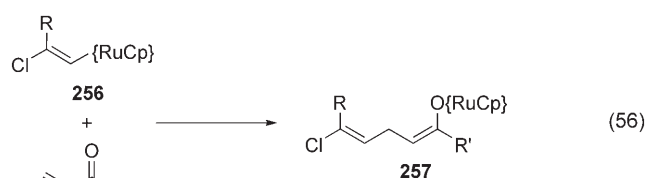
Schema 22. Vinylhalogenide über Ruthenium-katalysierte Dreikomponentenkupplungen.

polaren Lösungsmitteln wie Aceton führt überwiegend zu *Z*-Produkten – wahrscheinlich werden wegen der verringerten Polarisierung der Ru-Cl-Bindung interne Angriffe und damit auch die Bildung der beobachteten *Z*-Produkte begünstigt. Die Ru-Cl-Bindung ist bekanntlich stärker als die Ru-Br-Bindung,^[174] erhöhte Mengen an *Z*-Produkten bei der Bromidaddition können aber dadurch erklärt werden, dass in aprotischen Lösungsmitteln die Nucleophilie von Bromid niedriger ist als die von Chlorid.^[175] Folglich können mit der Bromidaddition in Aceton hervorragende *Z/E*-Verhältnisse erreicht werden (Schema 22).^[176] Die Leistungsfähigkeit dieser Methode ist durch eine schnelle Synthese verschiedener Cyclopentanoide wie Tetrahydrodicranenon B (**252**), ausgehend von Vinylketon **253** und Alkin **254** über das Vinylbromid **255**, demonstriert worden (Schema 23).^[177,178]



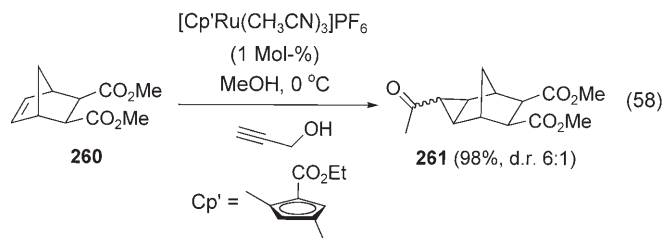
Schema 23. Synthese von Tetrahydrodicranenon B (**252**).

Wir erwogen die Möglichkeit, die Dreikomponentenkupplung um eine vierte Komponente zu erweitern. Wenn der vorgeschlagene Tandem-Wacker/Michael-Mechanismus (Schema 21, Weg B) tatsächlich der wirksame Mechanismus ist, sollte die Addition eines Vinylketons an die Vinylrutheniumspezies **256** zu einem Rutheniumenolat **257** führen [Gl. (56)]. Dieser Mechanismus könnte belegt werden, wenn das Enolat mit etwas anderem als einem Proton, z.B. einem Aldehyd, abgefangen werden könnte. Tatsächlich wird der entsprechende Ketoalkohol **259** erhalten, wenn das Alkin **142**, eine Halogenidquelle (Me_4NCl), ein Vinylketon und Aldehyd **258** unter Standardbedingungen umgesetzt werden [Gl. (57)].^[179] Die Diastereoselektivität im Aldoladditions-



schritt ist meist relativ hoch. Eingeschränkt wird sie hauptsächlich dadurch, dass es nicht gelingt, die Dreikomponentenkupplung durch die Reaktion mit Protonen vollständig zu unterdrücken, weshalb etwas niedrigere Ausbeuten erhalten werden. Die aus der Aldolreaktion resultierende *syn*-Beziehung deutet auf die bevorzugte Bildung des *Z*-Enolats hin.

Alkine mit endständigen Dreifachbindungen können im 1,4-Modus an Vinylketone addiert werden, was die mechanistische Vielfalt Ruthenium-katalysierter Reaktionen demonstriert.^[180,181] Zudem ergeben gespannte Olefine wie **260** unter Verwendung von Propargylalkohol und einem Ruthenium-Katalysator in hervorragender Ausbeute Cyclopropane wie **261** [Gl. (58)].^[182] Der postulierte Mechanismus verläuft über ein Ruthenacyclopenten und weicht wegen der vorhandenen Propargylalkohol-Einheit von den bekannten [2+2]-^[128] und [4+2]-Reaktionen^[130] ab.

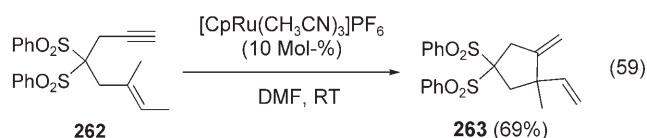


5.5. Cycloisomerisierung von Eninen zu 1,4-Dienen

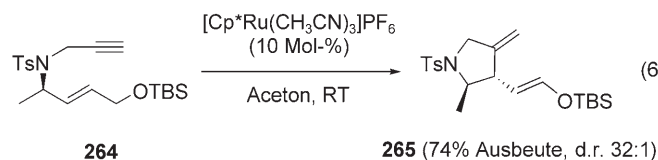
Die Möglichkeit einer intramolekularen Alken-Alkin-Kupplung wurde ebenfalls untersucht. Mit Ruthenium wurden vielfältige Ringschlussreaktionen – einschließlich der weithin verwendeten Metathesereaktionen^[183–185] – durchgeführt, von denen viele bereits ausführlich besprochen wurden.^[6] Außerdem hat man gezeigt, dass viele Metalle wie Palladium,^[115] Rhodium,^[186,187] Iridium,^[188] Titan^[189] und andere Rutheniumsysteme^[190,191] En-Cyclisierungen oder verwandte Isomerisierungen zu 1,3-Dienen vermitteln.

In der Tat lässt sich die Ruthenium-katalysierte Alken-Alkin-Kupplung zu 1,4-Dienen sehr erfolgreich auch intra-

molekular anwenden.^[192] Eine große Auswahl an Substraten, darunter sowohl trisubstituierte Olefine (z.B. **262**) als auch elektronenarme Alkine, reagieren dabei sehr gut und liefern das cycloisomerisierte Produkt (z.B. **263**) in guter Ausbeute [Gl. (59)]. Diese Methode ergänzt die Palladium-katalysierte

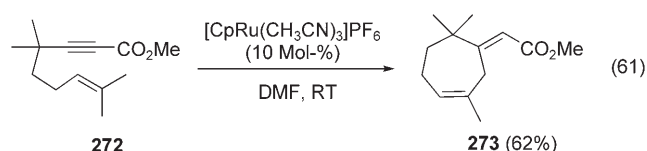


Reaktion, da die Selektivitäten oft unterschiedlich sind und mit den {CpRu}-Katalysatoren fast immer 1,4-Diene erhalten werden. Einer der größten Unterschiede zwischen Palladium- und Ruthenium-katalysierten Systemen ist, dass mit letzteren eine allylständige Silyloxy-Funktion (z.B. in **264**) ähnlich wie bei der intermolekularen Version [siehe Gl. (52)] zum 1,4-Dienylsilylether (z.B. **265**) mit definierter Konfiguration führt [Gl. (60)].^[193]



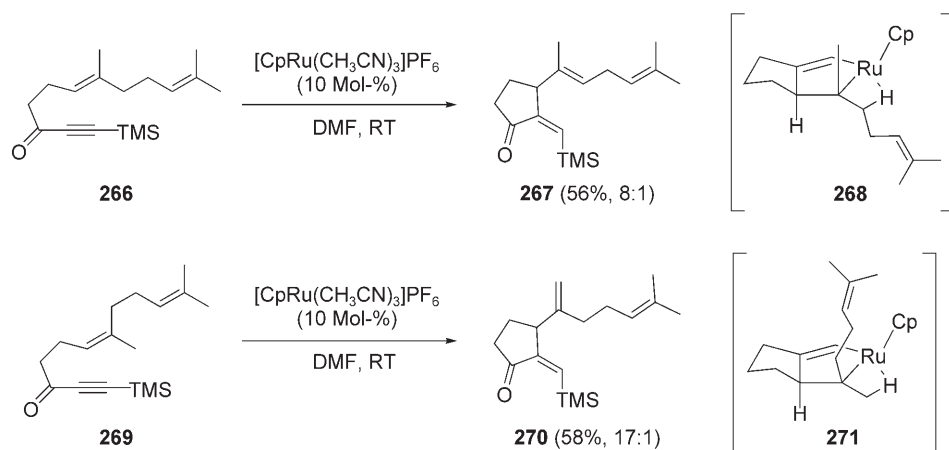
Diese Selektivität lässt sich durch Analyse der Intermediate **268** und **271** erklären: In beiden hat der pseudoäquatoriale Substituent, der durch die Ausgangskonfiguration des Olefins festgelegt ist, ein β -H-Atom in Nachbarschaft zum Metall-Zentrum, sodass die notwendige Überlappung leicht zustande kommt. Bei der thermischen En-Reaktion hat die Olefinkonfiguration dagegen wenig Einfluss auf das abzutrennende Allylproton.^[102] Im Allgemeinen werden durch diese Cycloisomerisierung zu 1,4-Dienen erfolgreich Fünf- und Sechsringe gebildet. Die asymmetrische Version der Enin-Cycloisomerisierung kann noch nicht Ruthenium-katalysiert durchgeführt werden; Zhang et al. haben allerdings gezeigt, dass dies mit Rhodium in Verbindung mit chiralen Phosphanen bei einer begrenzten Auswahl an Substraten recht effizient gelingt.^[194,195] Trost,^[196] Ito^[197] und Mikami^[198–200] haben ebenfalls Palladium-katalysierte Systeme für die asymmetrische Enin-Cycloisomerisierung entwickelt.^[201]

Bei der Ruthenium-katalysierten Cycloisomerisierung mit Alkinoat-Substraten wie **272**, die tetrasubstituierte Propargylzentren enthalten, läuft eine alternative Reaktion ab, bei der Siebenringe wie **273** entstehen [Gl. (61)].^[202,203] Diese



Bei unsymmetrischen, trisubstituierten Olefinen gibt es zwei Möglichkeiten, ein β -Hydridion zu abstrahieren, wobei zwei unterschiedliche Produkte entstehen. Es wird jedoch, abhängig von der ursprünglichen Olefinkonfiguration, jeweils ein Reaktionsweg stark bevorzugt. Wie in Schema 24 darge-

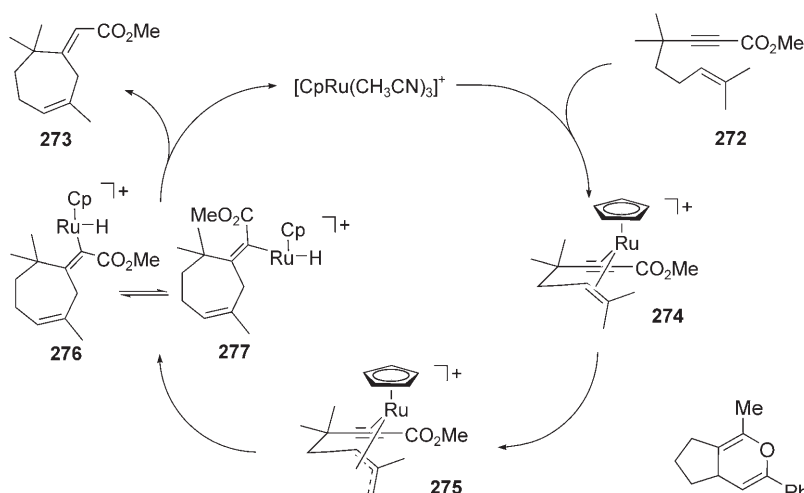
legt, verläuft allgemein gut bei 1,6-Eninoaten mit einer *cis*-Methylgruppe und einem vielfach substituierten Propargylkohlenstoffatom. 1,7-Eninoate ergeben „normale“ Enin-Cycloisomerisierungsprodukte (sechsgliedrige 1,4-Diene), während 1,6-Eninoate ohne eine *cis*-Methylgruppe nicht gut reagieren oder zu „normalen“ Fünfring-1,4-Dienen führen (wenn das *trans*-1,2-Olefin verwendet wird).



Schema 24. Regioselektivitätskontrolle bei der Cycloisomerisierung von Eninen.

stellt, cycloisomerisiert das *E*-Olefin **266** in mäßiger Ausbeute und mit guter Selektivität für die Bildung der trisubstituierten Doppelbindung zum 1,4-Dien **267**.^[192] Dagegen liefert das *Z*-Olefin **269** selektiv das 1,1-disubstituierte Olefin **270**.

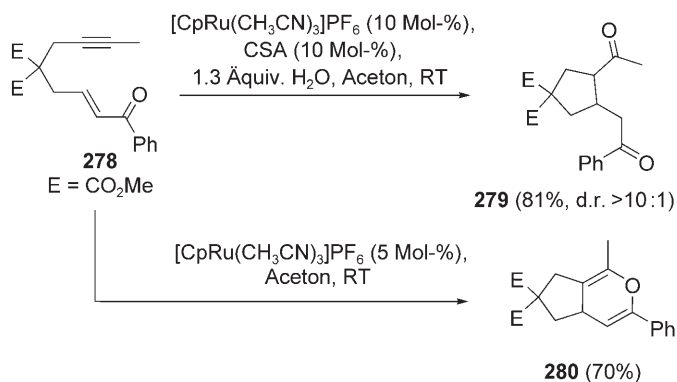
Der postulierte Mechanismus für diese Reaktion schließt eine π -Allylbildung durch C-H-Aktivierung ein (Schema 25). Das Eninoat **272** koordiniert an den Ruthenium-Katalysator unter Bildung des Intermediats **274**. Anschließend C-H-Aktivierung der *cis*-allylständigen Wasserstoffatome führt zu Intermediat **275**, das eine konjugierte Addition an das Alkinoat eingehen kann, wodurch sich die im Gleichgewicht stehenden **276** und **277** bilden. Damit sich im Siebenringprodukt eine *cis*-Doppelbindung bildet, muss **275** die *anti*- π -Allylspezies sein. Die Addition könnte auch am entgegengesetzten Ende der π -Allylspezies stattfinden und zum Fünfring führen – diese Addition ist jedoch nur bei der Bildung von Sechsringen beobachtet worden. Nach β -Hydrideliminierung von **276** wird das Produkt **273** freigesetzt. Es wird kein Produkt aus **277** gefunden, wohl wegen der starken allylischen



Schema 25. Postulierter Mechanismus für die Bildung von Siebenringen.

Spannung, die nach der β -Hydrideliminierung auftreten würde. Markierungsexperimente mit Deuterium stützen diesen Mechanismus, denn sie deuten darauf hin, dass nur Protonen der *cis*-Methylgruppe in das Produkt eingebaut sind.^[203]

Die hydratisierende Alkin-Vinylketon-Reaktion (siehe Abschnitt 5.4) kann auch intramolekular durchgeführt werden, um Fünf- und Sechsringe herzustellen. Es können verschiedene Alkine und Vinylketone verwendet werden, aber wiederum ermöglicht erst der aktivere Katalysator $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ die Verwendung der für diese intramolekulare Cyclisierung erforderlichen, disubstituierten Alkene (Schema 26).^[204] Im ersten Beispiel reagiert das Inenon **278**

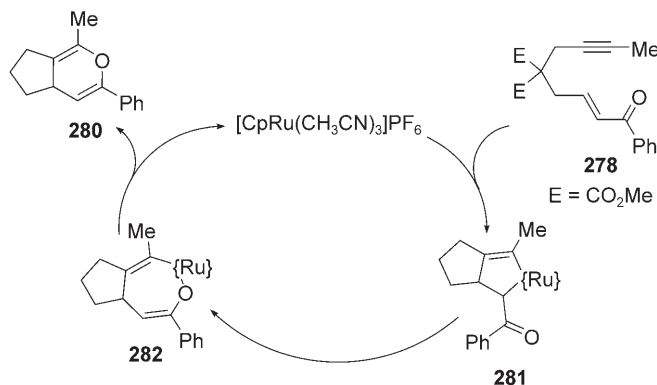


Schema 26. Hydratisierende Cyclisierung und [4+2]-Cycloaddition mit Inenonen.

genauso wie im intermolekularen Fall und bildet das 1,5-Diketone **279** in guter Ausbeute. Wird die Reaktion dagegen unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, findet eine [4+2]-Cycloaddition statt, und es entsteht das Pyran **280**. Die Bildung von Pyranprodukten spricht für den Ruthenacyclus-Mechanismus. Die Bildung des beobachteten Produkts **280** lässt sich über die Bildung des Ruthenacyclopentens **281**, nachfolgende Isomerisierung zum Sauerstoff-gebundenen

Enolat **282** und reduktive Eliminierung erklären (Schema 27).

Solche Pyranprodukte können auch manchmal bei der intermolekularen hydratisierenden Cyclisierung isoliert werden. Dies deutet darauf hin, dass alle beobachteten Produkte nach diesem Mechanismus gebildet werden, auch die Diketone, die einfach durch Hydrolyse der zunächst gebildeten Pyrane entstehen. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass unter wasserfreien Bedingungen ein anderer Mechanismus vorliegt.

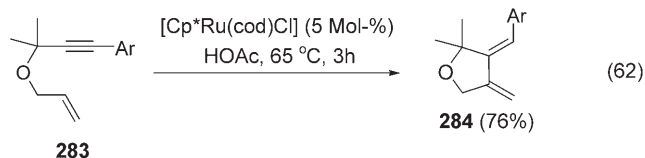


Schema 27. Postulierter Mechanismus der [4+2]-Cycloaddition mit Inenonen.

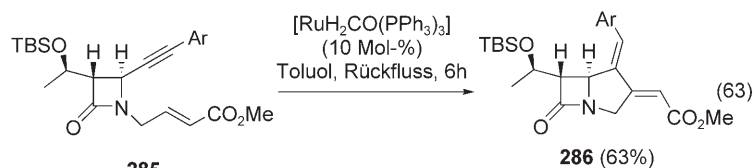
5.6. Verwandte Ruthenium-katalysierte Cycloisomerisierungen von Eninen

Ruthenium kann noch viele weitere Reaktionen über Ruthenacyclopenten-Zwischenstufen katalysieren; dazu sind mehrere umfassende Übersichtsartikel erschienen.^[6,205] Einige der neueren Anwendungen sind in diesem Abschnitt aufgeführt. Ist in einem Enin keine β -Hydrideliminierung möglich, dann können 1,3-Diene gebildet werden, indem man analog zur Palladium-katalysierten Chemie^[116] Rutheniumhydrid-Katalysatoren nutzt.^[190,206]

Das Enin **283** [Gl. (62)] mit monosubstituierter Doppelbindung wird durch $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}]$ in Essigsäure zum 1,3-

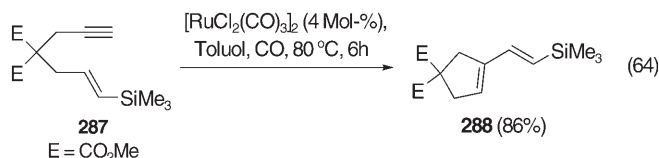


Dien **284** cycloisomerisiert, und das hoch funktionalisierte Inenoat **285** reagiert zum 1,3-Dien **286** [Gl. (63)], wenn ein

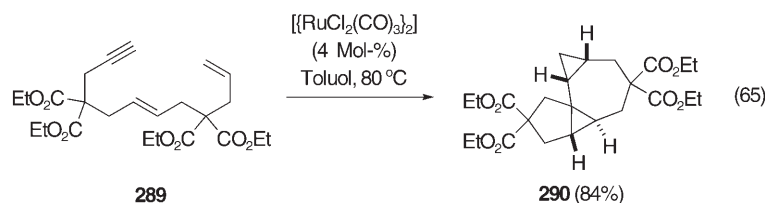


Rutheniumhydrid-Katalysator verwendet wird. Außer dieser Modifizierung von Substrat und Katalysator kann auch die einfache Verwendung unterschiedlicher Ruthenium-Katalysatoren den Reaktionsverlauf ändern.

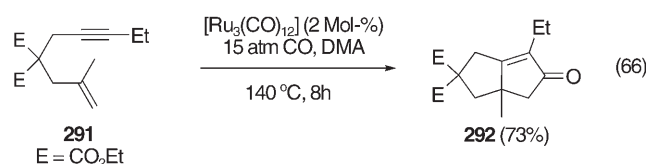
Mit einem dimeren Rutheniumcarbonyl-Katalysator in einer CO-Atmosphäre führt das Enin **287**, das eine endständige Dreifachbindung und eine geeignet substituierte Doppelbindung enthält, durch Enin-Metathese zum umgelagerten 1,3-Dien **288** [Gl. (64)].^[207] Der Mechanismus dieser Reak-



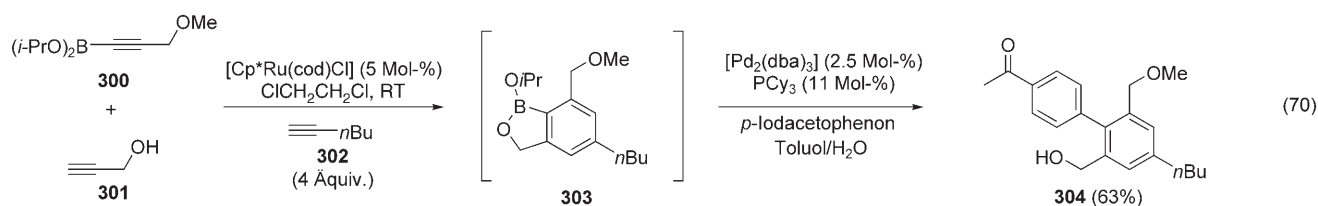
tion ist nicht bekannt, sie verläuft aber vermutlich – ähnlich wie die Alken-Alkin-Kupplung – über eine Ruthenacyclus-Zwischenstufe. In einer weiteren verwandten Reaktion kann das geeignet substituierte Dienin **289** in das komplexe tetracyclische Produkt **290**, das zwei Cyclopropan-Einheiten enthält, umgewandelt werden [Gl. (65)].^[208]



Das vorgeschlagene Ruthenacyclopentane kann durch kleine koordinierende Moleküle wie CO abgefangen werden und liefert in einer Ruthenium-katalysierten Variante der Pauson-Khand-Reaktion [Gl. (66)]; DMA = *N,N*-Dime-

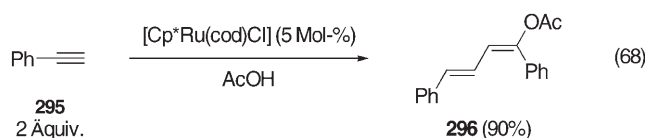


thylacetamid] verschiedenste Ketone (z. B. **292**).^[209] In ähnlicher Weise können Ruthenium-Komplexe auch die Hetero-Pauson-Khand-Reaktion katalysieren; hierbei kann eine Aldehydfunktion (z. B. in **293**) als ungesättigte Komponente agieren, was nach der Carbonylierung ungesättigte Lactone (wie **294**) ergibt [Gl. (67)].^[210]

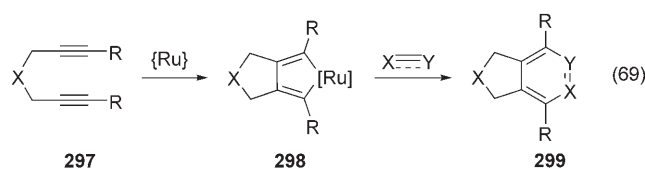


5.7. Ruthenium-katalysierte Alkin-Alkin- und Diin-Kupplungen

Während Abschnitt 5.6 die Verknüpfung eines Alkens mit einem Alkin behandelte, sollen im nun folgenden Abschnitt Ruthenium-katalysierte Alkin-Alkin-Kupplungen besprochen werden. Bei Alkin-Alken-Kupplungen werden Ruthenacyclopentene als Schlüsselzwischenstufen angenommen, während man bei Alkin-Alkin-Kupplungen häufig die Bildung von Ruthenacyclopentadienen annimmt. Das einfachste Beispiel einer Alkin-Alkin-Addition ist die Metall-katalysierte Dimerisierung des terminalen Alkins **295**, die zum Enin^[211–213] oder – in Gegenwart einer Carbonsäure (z. B. Essigsäure) – zum 1,3-Dienolester **296** [Gl. (68)] führt.^[214,215]

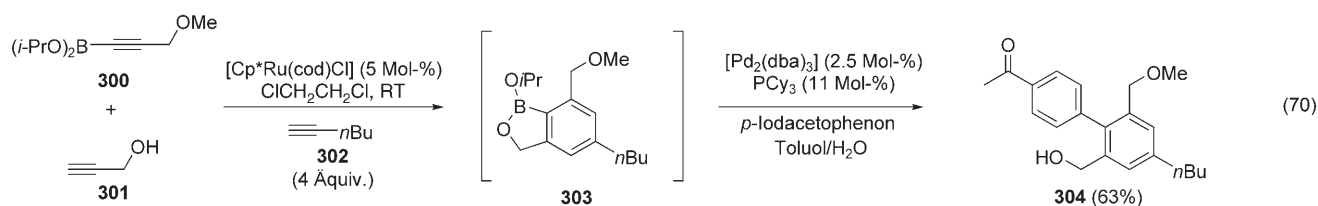


Zwei Alkine können auch durch Addition einer dritten ungesättigten Komponente über eine [2+2+2]-Cycloaddition verknüpft werden. Viele Metalle katalysieren Reaktionen dieses Typs,^[216–219] und auch die Verwendung von Ruthenium hat sich bei vielen intramolekularen [2+2+2]-Cycloadditionen bewährt. Der für diese Reaktionen vorgeschlagene Mechanismus umfasst die Bildung eines Ruthenacyclopentadiens **298** aus einem Diin **297** [Gl. (69)], nachfol-



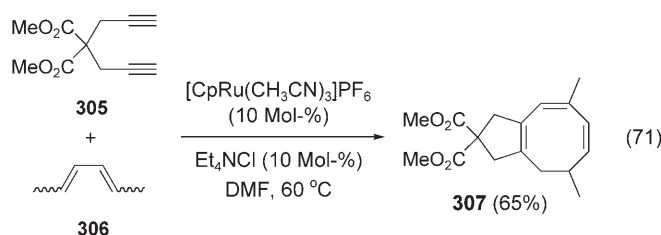
gende Cycloaddition oder Insertion eines weiteren ungesättigten Moleküls und Abspaltung des Ruthenium-Zentrums unter Bildung des cyclisierten Produkts **299**.

Sind alle drei Komponenten Alkine, entstehen benzoide Verbindungen.^[220] Eine besonders faszinierende Anwendung dieses Konzepts wurde kürzlich von Yamamoto et al. beschrieben [Gl. (70); Cy = Cyclohexyl, dba = *trans,trans*-Di-



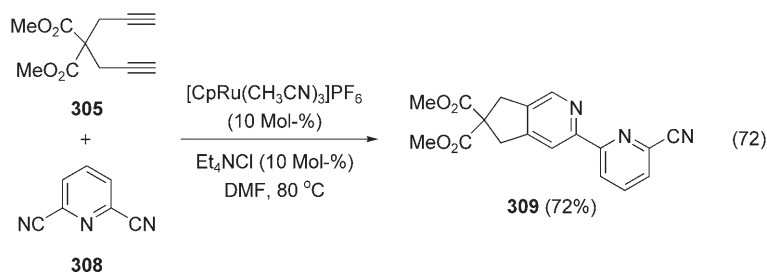
benzylidenacetone]:^[221] Um bei der Cycloaddition vollständige Regioselektivität zu erzielen, wird die Borsäure **300** verwendet. Man nimmt an, dass sich zunächst in situ aus **300** und **301** ein Boronatester bildet. Das an das Boronat gebundene Diin geht anschließend eine Cycloaddition mit 1-Hexin (**302**) ein, wobei der Bicyclus **303** entsteht, der direkt in einer Suzuki-Miyaura-Kupplung mit 4-Iodacetophenon eingesetzt wird und **304** in 63 % Ausbeute (über zwei Stufen) liefert. In diesem Beispiel wird die bekannte^[222] *meta*-Selektivität des {Cp*Ru}-Katalysators genutzt, um **304** als einziges Regioisomer zu erhalten.

Das Ruthenacyclopentadien lässt sich auch mit anderen ungesättigten Molekülen abfangen. Ersetzt man die dritte Alkin-Einheit durch ein Olefin^[223] oder ein Dien,^[224] werden cyclische Diene bzw. Triene gebildet [Gl. (71)]. Die Verwen-

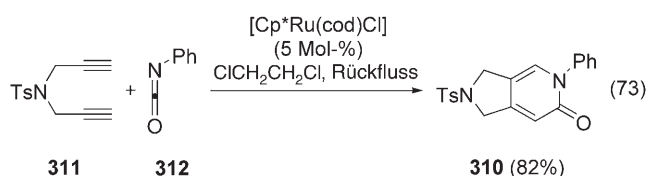


nung von Diin **305** und Dien **306** ist hier der Schlüssel zur Isolierung des Cyclooctatriens **307** in guten Ausbeuten. Niedriger substituierte 1,3-Diene ergeben noch deutliche Mengen an Vinylcyclohexadienprodukten. Der postulierte Mechanismus dieser Reaktion umfasst die Insertion einer Diendoppelbindung in das Ruthenacyclopentadien **298** [Gl. (69)], β -Hydrideliminierung, reduktive Eliminierung und konrotatorische 8π -Elektrocyclisierung. Unterschiedliche Heterocyclen sind nach diesem allgemeinen Konzept zugänglich: Beispielsweise beteiligt sich das aktivierte Dinitril **308** an einer Cycloaddition mit Diin **305** und liefert das substituierte Pyridin **309** [Gl. (72)].^[225–228]

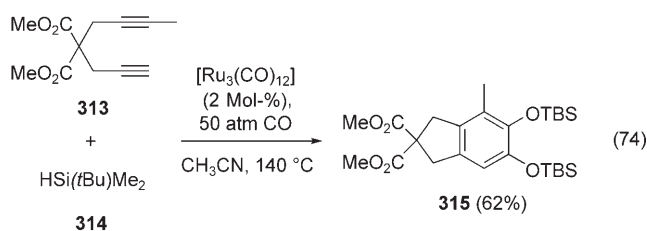
Einfache Nitrile reagieren bei dieser Reaktion generell nicht gut und müssen durch eine elektronenziehende Gruppe oder ein benachbartes koordinierendes Nitril aktiviert werden. Es wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion mit elektronenarmen Nitrilen über ein Azaruthenacyclopentadi-



en statt über das Kohlenstoffanalogon verläuft. Auch Heterocumulene reagieren leicht, so entsteht das Pyridon **310** aus Diin **311** und Isocyanat **312** [Gl. (73)].^[229] Isothiocyanate ergeben 2*H*-Thiopyran-2-imine,^[230] und Kohlenstoffdisulfid führt zu Dithiopyronen.^[230]

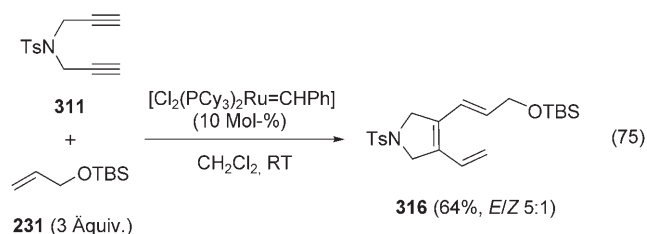


Man kennt auch andere, recht unterschiedliche Ruthenium-katalysierte Alkin-Alkin-Cycloadditionen. So wurde eine vielseitige Methode zur Synthese bicyclischer Catechol-Derivate unter Verwendung eines Rutheniumcarbonyl-Komplexes entwickelt [Gl. (74)].^[231] Bei dieser Umwandlung werden zur Bildung des Catechol-Derivats **315** zwei Moleküle Koh-



lenstoffmonoxid über ein in situ erzeugtes Hydridorutheniumcarbin aufgenommen. Neben den gut bekannten Alken- und Enin-Metathesen können Ruthenium-Komplexe auch Metathese-artige Reaktionen mit Diinen katalysieren.

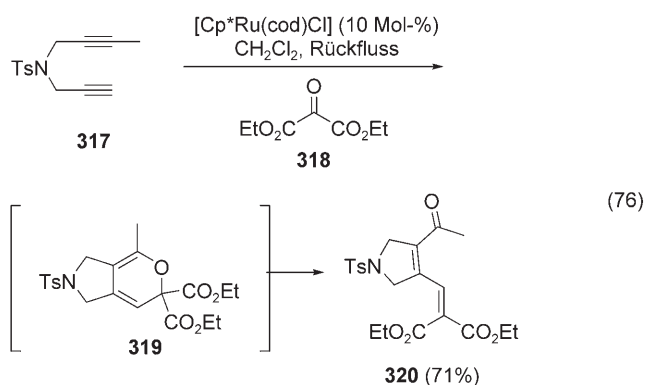
In einem jüngeren Beispiel wird eine Tandem-Diin-Cycloisomerisierung mit einer Kreuz-Olefin-Metathese kombiniert, um 1,3,5-Triene herzustellen [Gl. (75)].^[232] Verschiede-



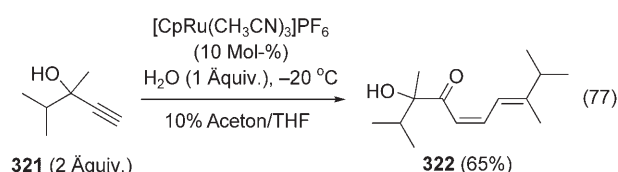
ne Diene (z. B. **311**) und Olefine (z. B. **231**) können hier eingesetzt werden. Die *E/Z*-Selektivität ist jedoch niedrig, außer wenn das Olefin eine sperrige Gruppe wie die TBSO-Gruppe enthält.

Aktiviert Carbonylverbindungen sind auch an einer Art Cycloaddition beteiligt, bei der stark ungesättigte Carbonylverbindungen gebildet werden [Gl. (76)].^[233] Das unsymmetrische Diin **317** kann z. B. mit dem Diethylketomalonat (**318**) zum ungesättigten Keton **320** gekuppelt werden. Der Mechanismus ist unbekannt, es wird allerdings eine Cycloaddition vorgeschlagen, die vermutlich zunächst zum 2*H*-Pyran **319** führt; eine elektrocyclische Ringöffnung ergibt schließlich das Produkt **320**.

Einige Propargylalkohole (z. B. **321**) dimerisieren in Gegenwart eines {CpRu}-Katalysators zu $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten

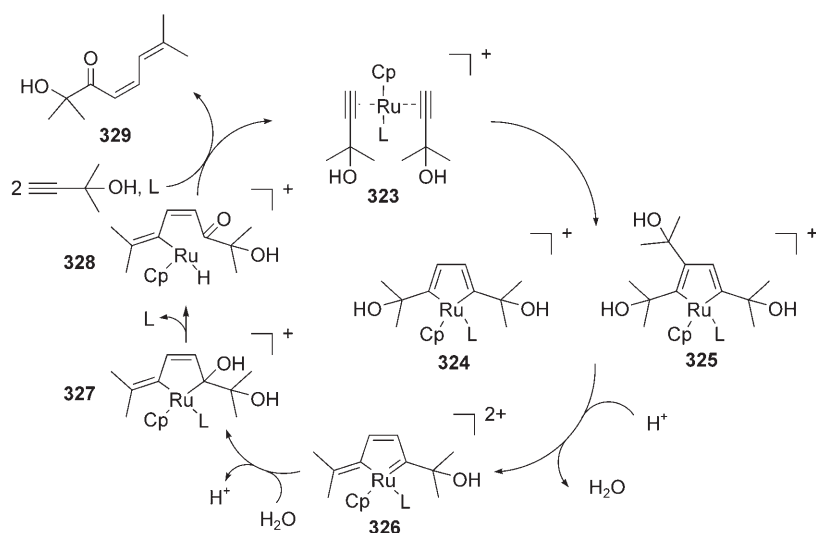


Ketonen (z.B. **322**) in guten bis sehr guten Ausbeuten [Gl. (77)].^[234] Die Reaktionsbedingungen wurden dahingehend optimiert, dass ausschließlich das α,β -Z-Olefinisomer



und bei verzweigten Alkyl-Substituenten nur ein einziges γ,δ -Stereoisomer gebildet wird.

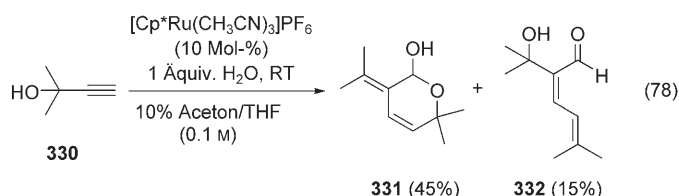
Ein möglicher Mechanismus dieser ungewöhnlichen Dimerisierung ist in Schema 28 dargestellt. Durch einlei-



Schema 28. Postulierter Mechanismus für die Dimerisierung von Propargylalkoholen.

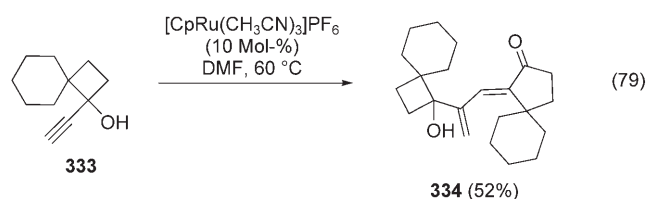
tende Koordination zweier Alkinmoleküle an den koordinativ ungesättigten Ruthenium-Katalysator entsteht der Komplex **323**. Anschließend erfolgt die Cyclisierung zum Ruthenacyclopentadien **324** und dann die Abspaltung eines H_2O -Moleküls unter Bildung der Carbenzwischenstufe **326**. Vermutlich lagert sich wieder H_2O an das Carben-C-Atom an, woraus sich insgesamt eine 1,4-Verschiebung der Hydroxy-

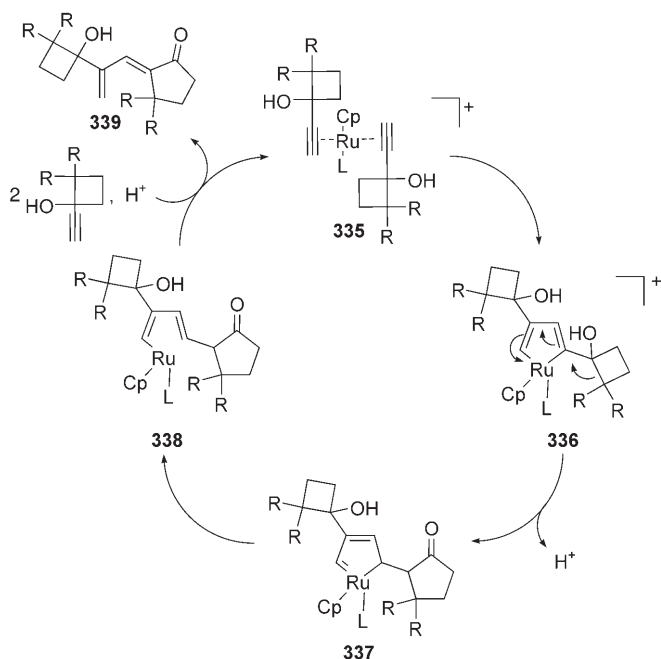
gruppe zur Zwischenstufe **327** ergibt, die nach β -Hydrideliminierung und reduktiver Eliminierung das Produkt **329** (über die Vinylrutheniumspezies **328**) liefert. Die Abspaltung eines H_2O -Moleküls ist als einfache Eliminierung dargestellt, könnte aber auch als eine Reihe von 1,2-Verschiebungen angesehen werden. Die Reaktivität der Propargylalkohole in dieser Reaktion ist verbunden mit der Eignung der Hydroxygruppe als Abgangsgruppe, wobei tertiäre oder sekundäre benzyliche Hydroxygruppen am besten sind. Dieser Mechanismus wird sowohl durch die Bildung des thermodynamisch instabileren Z-Olefinisomers gestützt als auch durch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen isolierte andere Produkte, die aus dem alternativen Ruthenacyclopentadienomer **325** resultieren. Ein Vinyliden-Mechanismus ist unwahrscheinlich, weil auch innere Dreifachbindungen reagieren, wenn auch weniger effizient. Der elektronenreichere und sterisch anspruchsvollere Komplex $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ kann in dieser Reaktion zur Bildung ungesättigter Halbace-tale **331** aus dem Ruthenacyclopentadien **325** eingesetzt werden [Gl. (78)].



Wird diese Reaktion mit dem 1-Ethynylcyclobutan-ol **333** in DMF durchgeführt, erhält man das 1,3-Dien **334** [Gl. (79)].^[235] Der Mechanismus dieser Ringerweiterung/Dimerisierung verläuft vermutlich über ein Ruthenacyclopentadien ähnlich wie **325** (Schema 25), aber vor der Eliminierung findet eine 1,2-Alkylverschiebung statt, bei der sich der Vierring zu einem Fünfring erweitert (Schema 29).

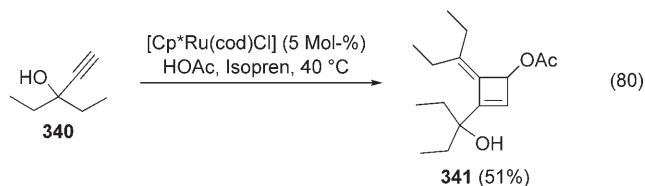
Weshalb hier diese Art von Reaktion abläuft und nicht die zuvor erwähnte Eliminierung [siehe Gl. (77)] hängt wahrscheinlich mit dem Wechsel des Lösungsmittels und dem Vorhandensein des Cyclobutanrings zusammen. Versuche, die gleiche Umwandlung mit dem Alkin **330** in DMF als Lösungsmittel zu erreichen, führten zu einer sehr trägen Reaktion, was darauf hinweist, dass die Eliminierung in diesem Lösungsmittel nicht begünstigt ist. Daher kann bei einer langsamen Eliminierung die Ringerweiterung erfolgen. Anzumerken ist, dass zum Ablauf der Ringerweiterung/Dimerisierung höhere Temperaturen benötigt werden.





Schema 29. Postulierter Mechanismus für die Ringerweiterung/Dimerisierung von 1-Ethynylcyclobutanolen.

Mit ähnlichen tertiären Propargylalkohol-Substraten ist unter Verwendung des $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}]$ -Katalysators in Isopren als Lösungsmittel eine ganz unterschiedliche, aber dennoch verwandte Dimerisierung möglich [Gl. (80)].^[236]



Der tertiäre Propargylalkohol **340** dimerisiert unter Addition einer Carbonsäure zum Alkyldicyclobuten **341** in mäßigen bis guten Ausbeuten. Es wird angenommen, dass die Reaktion über Ruthenium-Cyclobutadien-Komplexe verläuft, von denen einer (**344**, Schema 30) isoliert und durch Röntgenstrukturanalyse charakterisiert wurde. Der beobachtete Reaktivitätsunterschied lässt sich auf die Verwendung eines $\{\text{Cp}^*\text{Ru}\}$ -Komplexes in Kombination mit einem unpolaren Lösungsmittel zurückführen.

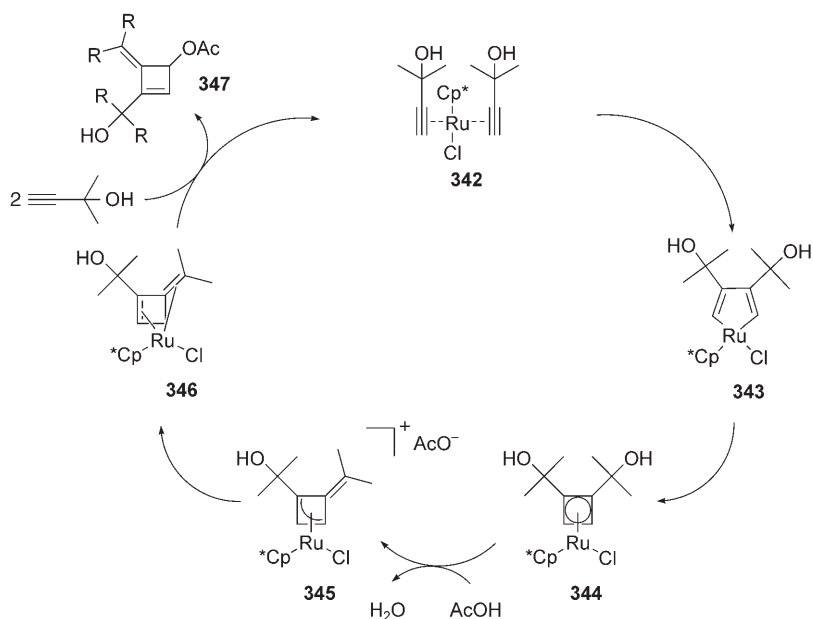
Eine ähnliche Dimerisierung von Allenylalkoholen zu 1,4-Dienolestern unter Verwendung des gleichen Ruthenium-Katalysators haben kürzlich Ihara et al. beschrieben.^[237] Auf der Grundlage dieser Mechanismen glaubten wir, dass nur ein einziger Propargylalkohol zum Ablauf einer Reaktion erforderlich sein sollte und deshalb eine Kreuzkupplung zwischen einem nichtfunktionalisierten Alkin und einem Propargylalkohol möglich sein müsste. Tatsächlich funktioniert eine intramolekulare Variante sehr gut und liefert eine große Auswahl an Fünf- und Sechsringen

[Gl. (81)].^[238] Dabei wird mit nur 1 Mol-% Katalysator eine sehr hohe Ausbeute an bicyclischem Produkt (z. B. **348**) erreicht. Anders als bei der intermolekularen Dimerisierung reagieren bei dieser Cycloisomerisierung selbst sekundäre und primäre Propargylalkohole gut.

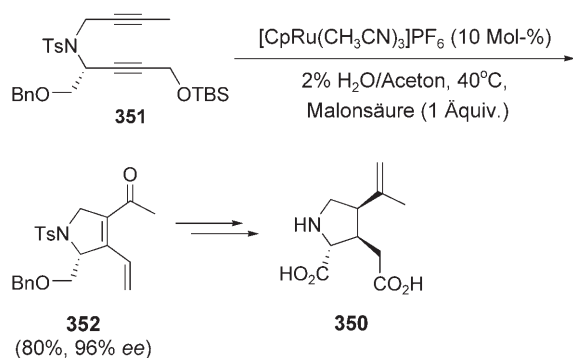


Die Totalsynthese von (+)- α -Kainsäure (**350**) belegt die Brauchbarkeit dieser Methode (Schema 31).^[239] Das geschützte Aminodiin **351** wird hier zum ungesättigten Keton **352** cycloisomerisiert, und zwar regioselektiv in hoher Ausbeute und ohne Verlust an Enantiomerenreinheit. Dieses Keton konnte über mehrere Stufen in den neuroexzitatorischen Naturstoff (+)- α -Kainsäure umgewandelt werden. Die Fähigkeit des Katalysators zur Spaltung ungehinderter TBS-Ether wird genutzt, um den geschützten Propargylalkohol direkt zu cyclisieren.

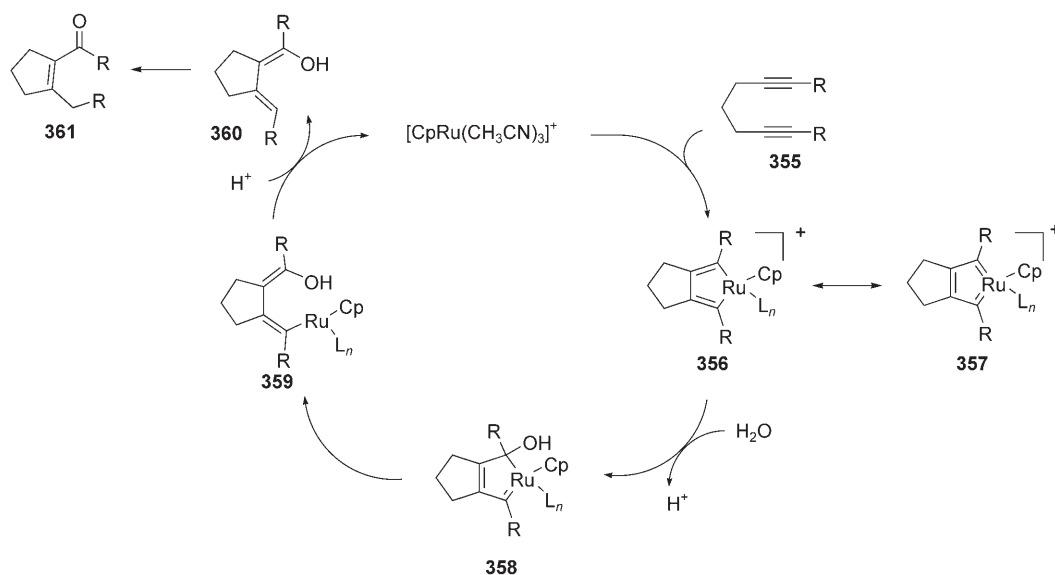
Bei der Ruthenium-katalysierten Synthese von (+)-Kainsäure (Schema 31) isolierten wir ein Nebenprodukt **354**, das sich durch Addition eines H_2O -Moleküls an das Ausgangsdiin **353** gebildet hatte [Gl. (82)]. Dieser Befund ließ uns annehmen, dass eine hydratisierende Diincyclisierung und somit die Umwandlung von Diinen in Enone möglich sein könnte. Wir entwickelten in Analogie zu den Vorschlägen von Kirchner^[240] und Dixneuf et al.^[214,215] einen auf der Wasseraddition an ein Ruthenacyclopentadien/Ruthenacyclopentatrien-Intermediat beruhenden Mechanismus für die Produktbildung (Schema 32).



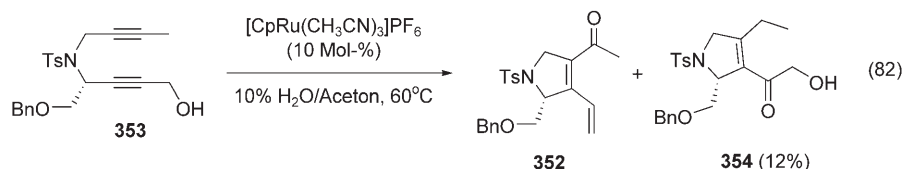
Schema 30. Postulierter Mechanismus der Dimerisierung von Propargylalkoholen unter Zugabe von Carbonsäure.



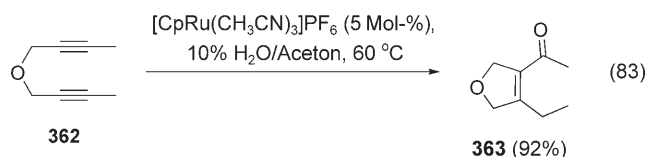
Schema 31. Synthese von (+)-α-Kainsäure (350).



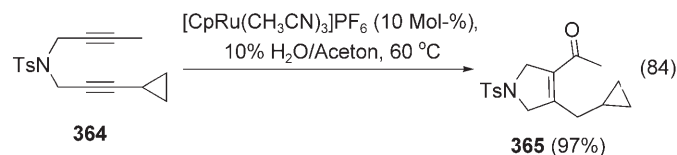
Schema 32. Postulierter Mechanismus der hydratisierenden Diin-Cyclisierung.



Der Angriff eines H_2O -Moleküls auf Ruthenacyclopentadien **356** oder dessen Tautomer **357** ergibt Carben **358**, das sich zur Vinylrutheniumspezies **359** umlagern kann. Durch Protonierung wird das Dienol **360** freigesetzt, das schnell zum beobachteten Produkt **361** tautomerisiert. Dieses Verfahren lässt sich bei verschiedenen Diinen anwenden. Zum Beispiel wird das einfache symmetrische Diin **362** unter Verwendung von nur 5 Mol-% Katalysator mit hoher Ausbeute und Selektivität in das ungesättigte Keton **363** überführt [Gl. (83)].^[241]

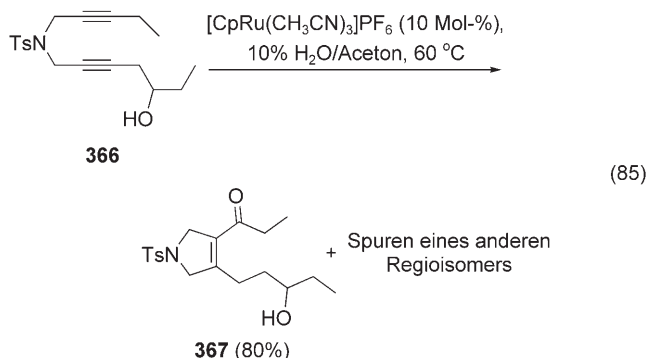


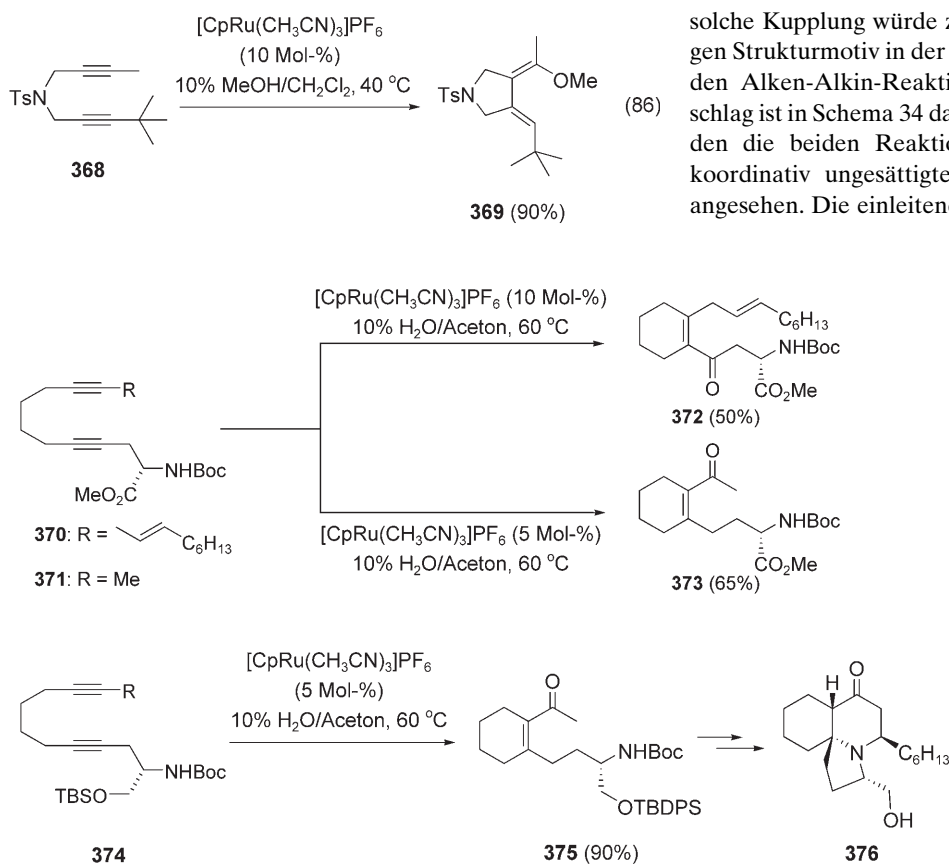
Diese hydratisierende Cyclisierung eignet sich gut zur Synthese vieler Fünf- und Sechsringenone und toleriert die meisten Funktionen, darunter auch Epoxide. Noch eindeutiger verläuft die chemoselektive Addition von H_2O an un-symmetrische Diine (z. B. **364** und **366**) [Gl. (84) und (85)], bei der fast ausschließlich die sterisch am wenigsten gehinderte



Dreifachbindung angegriffen wird. Daher kann eine regio-selektive Addition erreicht werden, wenn sich die sterische Differenzierung (d.h. die Verzweigungsstelle) in α -Position zur Dreifachbindung [364, Gl. (85)] befindet. Eine hervorragende Selektivität (ca. 20:1) wird durch einen Rest in β -Position zur Dreifachbindung [366, Gl. (85)] erzielt, wo sogar eine Hydroxygruppe als Verzweigungsstelle fungieren kann. Die Tatsache, dass beim Austausch von Wasser gegen Methanol das Methanoladditionsprodukt isoliert wurde, stützt den vorgeschlagenen Mechanismus zusätzlich [Gl. (86)].

Bemerkenswerterweise können außer der sterischen Differenzierung noch andere Effekte genutzt werden, um den Angriff von H_2O auf eine bestimmte Dreifachbindung des Diins zu lenken. So wird im Diin **370**, das eine Doppelbindung in Konjugation zu einer der Dreifachbindungen enthält, H_2O an die sterisch stärker gehinderte Dreifachbindung addiert und dabei das Keton **372** gebildet (Schema 33). Wird





Schema 33. Die chemoselektive hydratisierende Diin-Cyclisierung und ihre Anwendung bei der Totalsynthese von Cyclindricin C (**376**).

das Olefin durch eine Methylgruppe ersetzt (wie in **371**), addiert H_2O erwartungsgemäß an die sterisch weniger gehinderte Dreifachbindung und liefert das Keton **373**. Die Leistungsfähigkeit der chemoselektiven hydratisierenden Diin-Cyclisierung wurde durch die Totalsynthese mehrerer Cyclindricinalkaloid-Naturstoffe belegt und wird in Schema 33 am Beispiel der Synthese von Cyclindricin C (**376**) illustriert.^[242]

6 Die Allen-Alken-Addition über Ruthenacyclopenten-Zwischenstufen

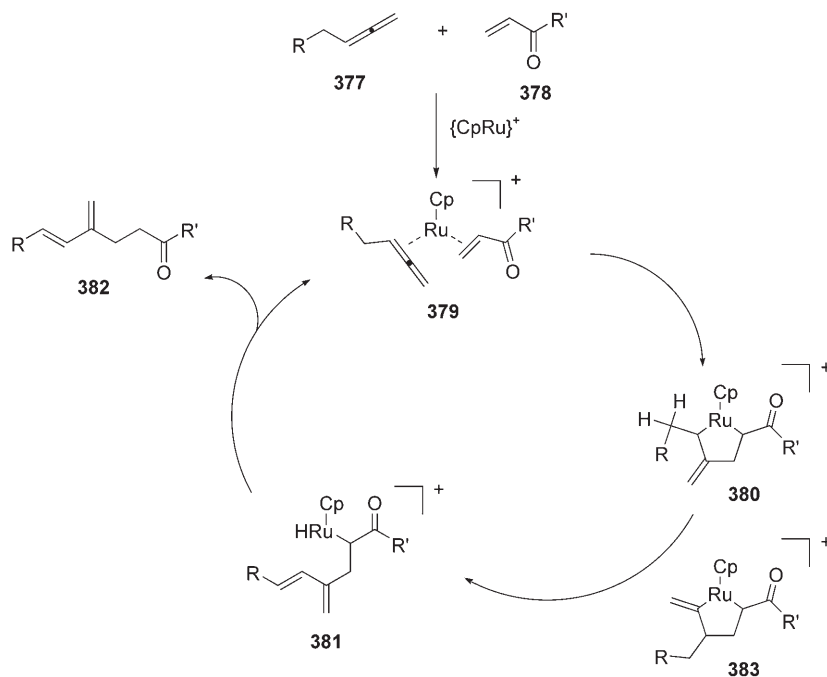
Allene sind wichtige Bausteine in der organischen Synthese.^[243] Eine große Zahl Metall-katalysierter Reaktionen, an denen Allene intra-^[244] oder intermolekular^[245,246] beteiligt sind, wurde umfassend untersucht. Für den intermolekularen Fall haben Ma et al. einige elegante Pd^{II} -katalysierte Reaktionen beschrieben, in denen Allene, die nucleophile Reste enthalten, mit anderen ungesättigten Gruppen zu interessanten Heterocyclen verknüpft werden.^[247–250]

Nach unserer erfolgreichen Anwendung von Alkinen in Alken-Alkin-Kupplungen stellte sich die Frage, ob andere sp -hybridisierte Spezies wie Allene unter Ruthenium-Katalyse ähnlich reagieren. Eine

solche Kupplung würde zu 1,3-Dienen führen, einem wichtigen Strukturmotiv in der organischen Synthese.^[251,252] Der auf den Alken-Alkin-Reaktionen basierende Mechanismurvorschlag ist in Schema 34 dargestellt. Als aktiver Katalysator, an den die beiden Reaktionspartner koordinieren, wird der koordinativ ungesättigte, kationische Ruthenium-Komplex angesehen. Die einleitende Koordination über das allenische

sp -Kohlenstoffatom (**377**) und die Doppelbindung des Enons **378** führt über **379** zum Ruthenacyclopentan **380**. Durch β -Hydrideliminierung wird nun das 1,3-Dien **381** mit einem Rutheniumhydridrest erzeugt. Die sterischen Anforderungen des Vinyl-Substituenten und der *exo*-Methylengruppe begünstigen vermutlich die gezeigte Konformation, die zum *E*-Isomer führt. Eine reduktive Eliminierung schließt den Katalysezyklus und regeneriert den Ru^{II} -Katalysator. Aus der Koordination zu Beginn (Schritt 1) kann auch ein zweites Ruthenacyclopentan **383** hervorgehen, allerdings kann nur **380** weiterreagieren. Vermutlich wird **383** reversibel gebildet, was die Einstellung eines Gleichgewichts mit **380** und damit eine produktive Reaktion ermöglicht.

Ursprünglich wurde die Reaktion zwischen Allen **384** und MVK in Gegenwart von 10 Mol-% $[\text{CpRu}(\text{cod})\text{Cl}]$ und hydratisiertem $\text{Ce}(\text{III})$ -chlorid



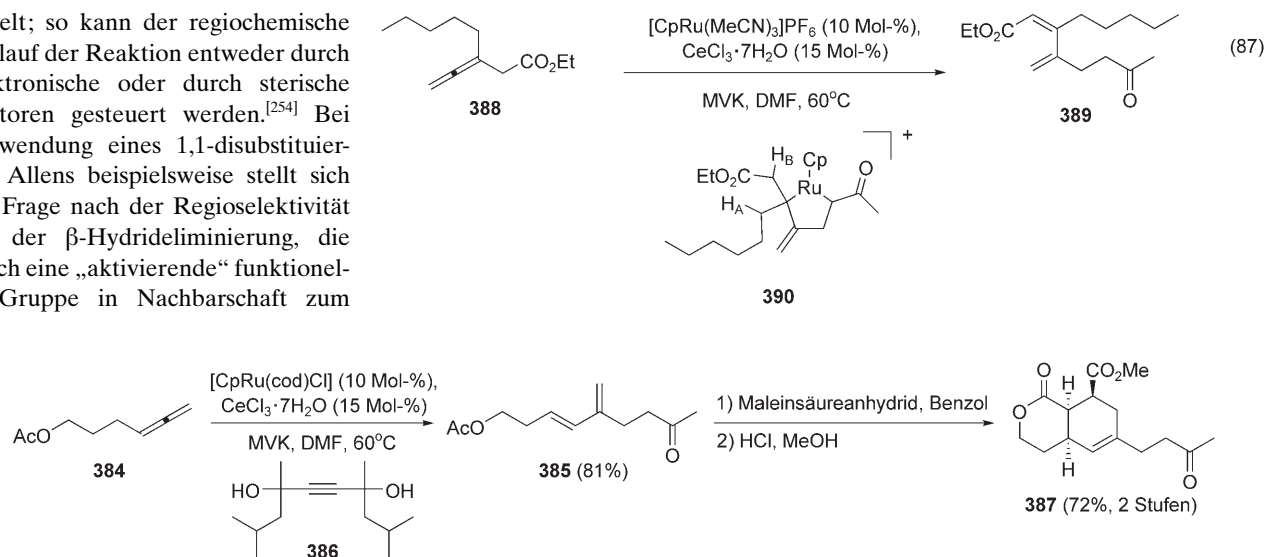
Schema 34. Postulierter Mechanismus der Allen-Alken-Kupplung.

in DMF untersucht. MVK wurde gewählt, um eine β -Hydrideliminierung zu verhindern. Die Reaktion ergab das gewünschte 1,3-Dien **385** in befriedigender Ausbeute (66%). Wir hatten schon früher entdeckt, dass die Aktivierung des [CpRu(cod)Cl]-Komplexes auf eine [2+2+2]-Cycloaddition von cod und dem Alkin-Substrat zurückzuführen ist. Weil die Allen-Einheit als schwächerer Rutheniumaktivator wirken könnte, wurde eine katalytische Menge Alkin **386** als „Aktivator“ zugegeben und damit die Ausbeute an **385** auf 81% erhöht (Schema 35).^[253] Das so erhaltene 1,3-Dien ist ein nützliches Intermediat; z.B. lieferte die Reaktion mit Maleinsäureanhydrid und HCl/Methanol das bicyclische Lacton **387** mit hervorragender Chemo- und Diastereoselektivität sowie Atomökonomie.

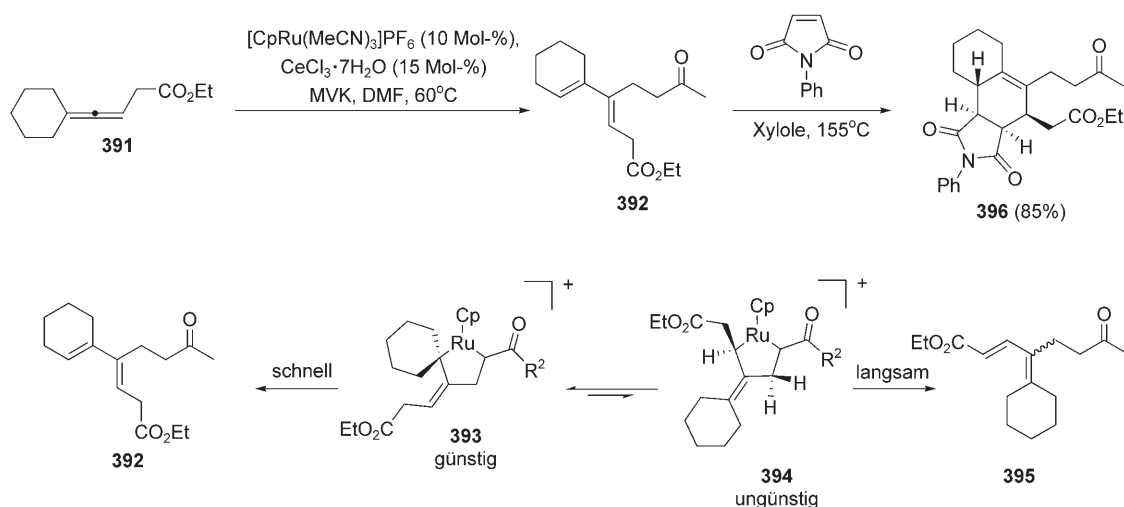
Die Reaktion ist nicht auf monosubstituierte Allene beschränkt – auch polysubstituierte Systeme können in der Zweikomponentenkupplung eingesetzt werden. In diesen Fällen können Regioselektivitätsprobleme auftreten, aber mit einer geeigneten dirigierenden Funktion werden präparativ brauchbare Produktverhältnisse erzielt; so kann der regiochemische Verlauf der Reaktion entweder durch elektronische oder durch sterische Faktoren gesteuert werden.^[254] Bei Verwendung eines 1,1-disubstituierten Allens beispielsweise stellt sich die Frage nach der Regioselektivität bei der β -Hydrideliminierung, die durch eine „aktivierende“ funktionelle Gruppe in Nachbarschaft zum

Wasserstoffatom beeinflusst werden kann. Wenn ein 1,1-disubstituiertes Allen wie **388** mit MVK und dem kationischen Katalysatorsystem umgesetzt wird, erhält man nur das Regioisomer **389**. In diesem Fall fördert die konjugierte Esterfunktion die Eliminierung des β -Wasserstoffatoms von **390** und führt zur ausschließlichen Eliminierung von H_B. Wird diese Funktion zum entsprechenden Alkohol reduziert, wird keine Selektivität mehr beobachtet, und die Regioisomere entstehen im Verhältnis 1:1 [Gl. (87)].

Sterische Spannung ist nützlich, um bei trisubstituierten Allenen Regiokontrolle zu induzieren. Zum Beispiel reagiert das Allen **391** glatt zum Regioisomer **392**, das im Verhältnis 8.3:1 (bei 70% Gesamtausbeute) zum anderen Regioisomer entsteht (Schema 36). Betrachtet man die möglichen Ruthenacyclopentane, die sich aus dem Mechanismus dieser Reaktion ergeben, wird der Ursprung der Regioselektivität klar. Man kann sich hier zwei reversibel gebildete Metallacyklen, **393** und **394**, vorstellen. Die Tatsache, dass das scheinbar stärker gehinderte Ruthenacyclopentan **393** zum beobachte-



Schema 35. Ruthenium-katalysierte Zweikomponentenkupplung von Allenen mit Vinylketonen.



Schema 36. Kupplung trisubstituierter Allene mit Vinylketonen.

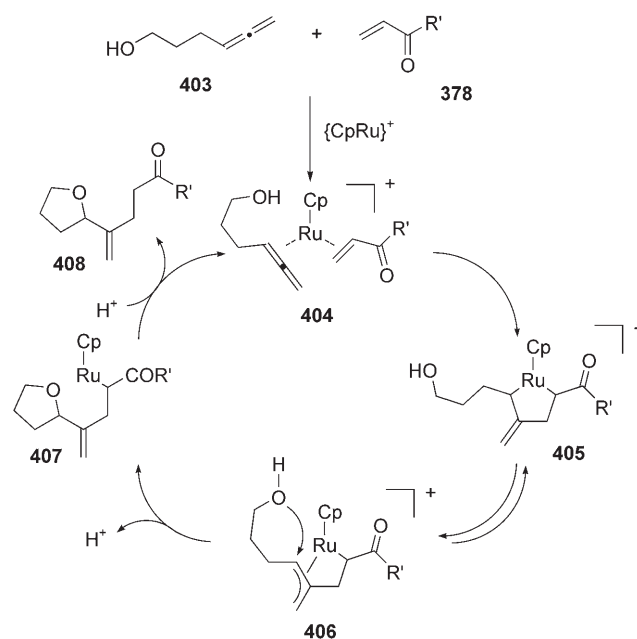
ten Hauptprodukt führt, sollte nicht überraschen, da die Reaktion unter Curtin-Hammett-Kontrolle verläuft. Da die β -Hydrideliminierung und nicht die Ruthenacyclopentanbildung der produktbestimmende Schritt ist, sollte die Bildung von **392** begünstigt sein, weil die β -Hydrideliminierung die Spannung im *spiro*-Metallacyclus **393** abbaut. Der Metallacyclus **394** entwickelt dagegen beachtliche Spannung im β -Hydrideliminierungsschritt, bei dem eine tetrasubstituierte *exo*-Doppelbindung gebildet wird. Der präparative Nutzen von **392** wird offensichtlich, wenn man es mit *N*-Phenylmaleimid umsetzt, wobei in hervorragender Ausbeute das hoch funktionalisierte polycyclische System **396** gebildet wird. Diese Reaktion, die den schnellen Aufbau komplexer Strukturen ermöglicht, sollte sich für Diversitäts-orientierte Synthesen als nützlich erweisen.^[255,256]

Der postulierte Mechanismus für die Bildung von 1,3-Dienen über die Zweikomponentenkupplung zwischen Allenen und Vinylketonen geht von einem Ruthenacyclopentan als Zwischenstufe aus. Dieser Ruthenacyclus erfährt auf dem Weg zum 1,3-Dien eine β -Hydrideliminierung (Schema 34, Schritt 2). Das vermutete Auftreten einer Allylruthenium-Einheit veranlasste uns zu untersuchen, ob dies für chemische Umwandlungen genutzt werden könnte, die für andere Allylmetall-Komplexe typisch sind. Die bekannte Anfälligkeit solcher Komplexe gegenüber nucleophilen Angriffen ließ erwarten, dass ein geeignetes, intramolekular gebundenes Nucleophil die anfänglich gebildete Ru-Allylspezies abfangen könnte, bevor diese ein β -Wasserstoffatom eliminiert.^[257] Zum damaligen Zeitpunkt war verhältnismäßig wenig über Ruthenium-katalysierte allylische Substitutionen bekannt,^[258] weswegen wir diese Reaktion auf ihre Durchführbarkeit prüfen wollten.

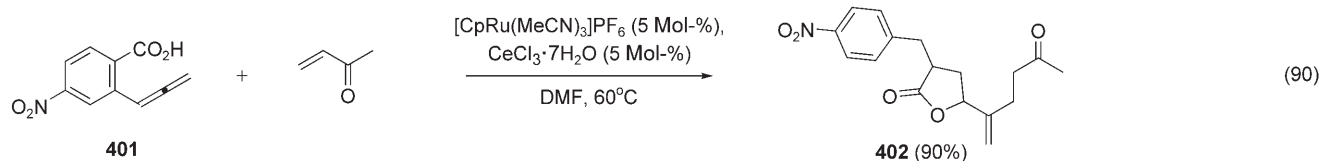
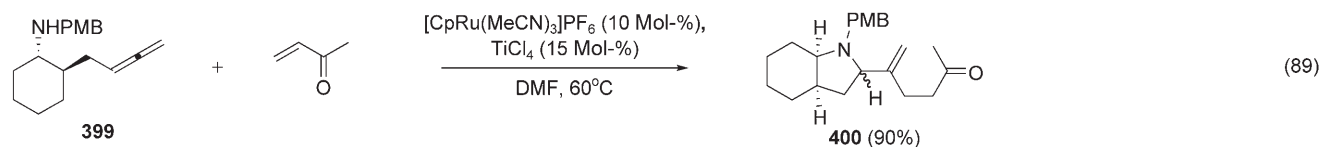
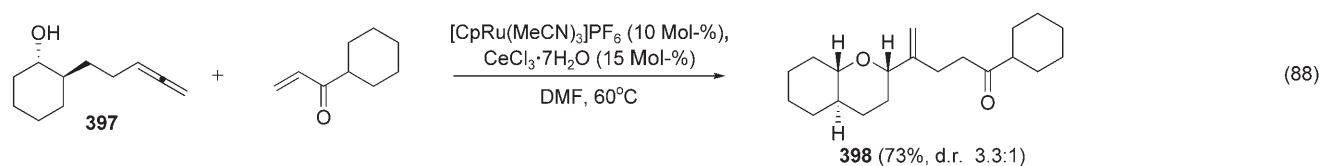
Wir stellten erfreut fest, dass sich gebundene Hydroxy- und Aminogruppen gut zum Aufbau bicyclischer Ether [z. B. **398**, Gl. (88)] bzw. Amine [z. B. **400**, Gl. (89)] eignen. Diese Reaktionen wurden in Gegenwart des kationischen Katalysators und eines Lewis-sauren Cokatalysators durchgeführt und machten eine große Auswahl fünf- und sechsgliedriger

kondensierter Heterocyclen zugänglich, die mit hoher Diastereoselektivität gebildet wurden. Carbonsäuren (z. B. **401**) wirken hier ebenfalls als gute Nucleophile und bilden Lactone (z. B. **402**) in sehr guten Ausbeuten [Gl. (90)].^[259]

Unsere Arbeitshypothese zum Mechanismus ist in Schema 37 dargelegt. Das Ruthenacyclopentan-Intermediat **405** kann mit der π -Allylspezies **406** im Gleichgewicht stehen. In Abwesenheit eines gebundenen Nucleophils reagiert **405** über die β -Hydrideliminierung weiter zum 1,3-Dien wie bereits beschrieben (siehe Schema 34). In Gegenwart eines gebundenen Nucleophils wird allerdings das π -Allyl-Intermediat **406** abgefangen, und unter Ringschluss entsteht die neutrale Spezies **407**. Anschließende Protonierung setzt das

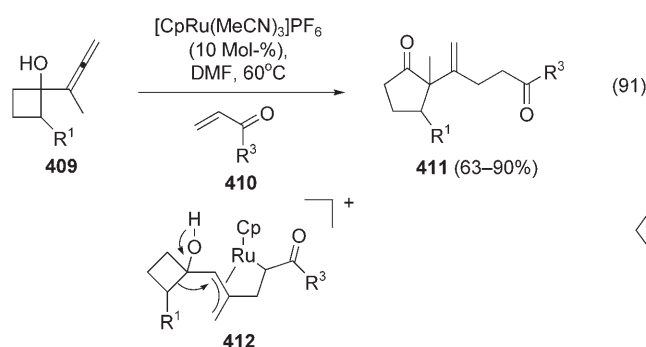


Schema 37. Postulierter Mechanismus der Ruthenium-katalysierten alkylierenden Cyclisierung.

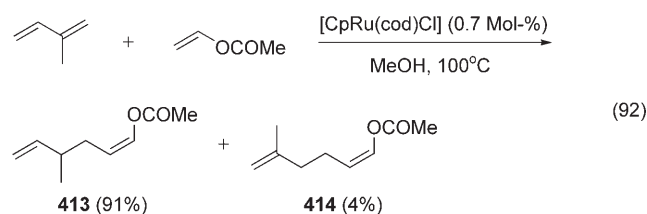


cyclisierte Produkt **408** frei und regeneriert den koordinativ ungesättigten Komplex. Daher ist die Produktbildung abhängig von den relativen Geschwindigkeiten der β -Hydrideliminierung und des nucleophilen Angriffs. Im Einklang mit dieser Hypothese sollte die Bildung kleiner Ringe begünstigt sein, während die Bildung mittlerer Ringe wegen der langsameren Cyclisierungsgeschwindigkeit benachteiligt sein sollte. Wenn die β -Hydrideliminierung bevorzugt wird, z. B. wenn die entstehende Doppelbindung mit einer Esterfunktion konjugiert ist, wird keine nucleophile Abfangreaktion beobachtet.

Ihara et al. beschrieben eine interessante Ruthenium-katalysierte alkylierende Ringerweiterung, die ebenfalls das vorgeschlagene π -Allyl-Intermediat abfängt.^[260] Allenocyclobutane **409** werden hier mit aktivierten Olefinen **410** alkyliert und expandieren dann wahrscheinlich über die Zwischenstufe **412**, wobei die α -substituierten Cyclopentano-**411** in guten bis sehr guten Ausbeuten entstehen [Gl. (91)].

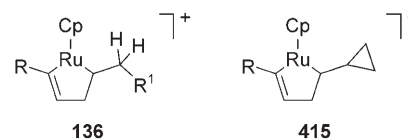


Fujiwhara et al. beschrieben eine verwandte Kreuz-Dimerisierung.^[261] Zwar ist kein Allen als Kupplungspartner beteiligt, allerdings wurde angenommen, dass die Reaktion über eine Ruthenacyclopentan-Zwischenstufe verläuft. Beim Erwärmen von Isopren und Vinylacetat in Methanol in Gegenwart von $[\text{CpRu}(\text{cod})\text{Cl}]$ wurden die Kupplungsprodukte **413** und **414** im Verhältnis 96:4 (bei 95% Gesamtausbeute) gebildet [Gl. (92)].



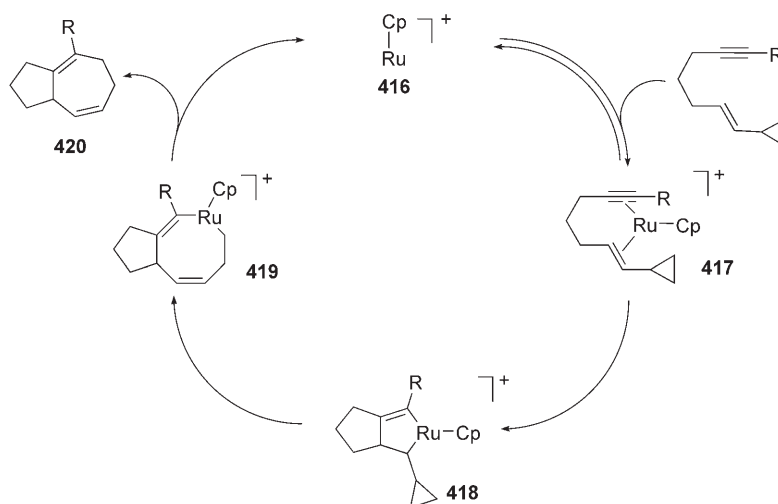
7. Die Ruthenium-katalysierte [5+2]-Cycloaddition

Bei vielen der hier beschriebenen Reaktionen haben wir in den Arbeitsmechanismen Ruthenacyclen (z. B. **136**) als Zwischenstufen formuliert, die dann über β -Hydrideliminierung die gewünschten Produkte ergeben. Um mehr über diese



Intermediate zu erfahren, wollten wir einen kleinen gespannten Ring nahe bei der Doppelbindung (z. B. **415**) platzieren, analog dem erfolgreichen Rhodium-katalysierten System von Wender et al.^[262–281] Die entscheidende Frage ist folgende: Wird die Gegenwart eines kleinen gespannten Rings eher zur Spaltung der Cyclopropan-Einheit führen als zur β -Hydrideliminierung? Wenn die letztere unterdrückt werden könnte, sollten sich Intermediate wie **415** in Cycloadditionen höherer Ordnung als nützlich erweisen und wären eine interessante Alternative zu den Rh-katalysierten Cycloadditionen von Wender et al.

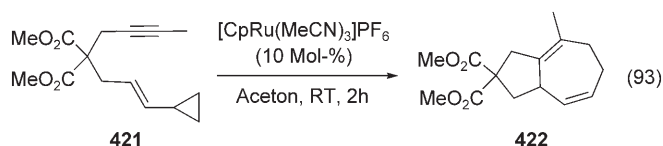
Die mechanistischen Grundlagen der Alken-Alkin-Kupplung und der Rh-katalysierten [5+2]-Cycloaddition ließen uns den in Schema 38 gezeigten Mechanismus vorschlagen. Zunächst wird der kationische Ruthenium-Komplex **416** vom Vinylcyclopropan koordiniert (**417**) und bildet anschließend



Schema 38. Postulierter Mechanismus für die Ruthenium-katalysierte [5+2]-Cycloaddition.

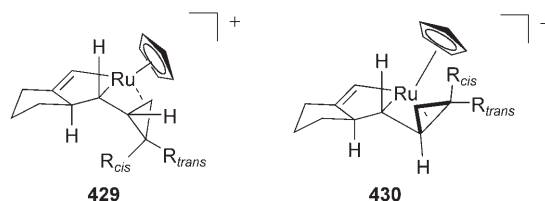
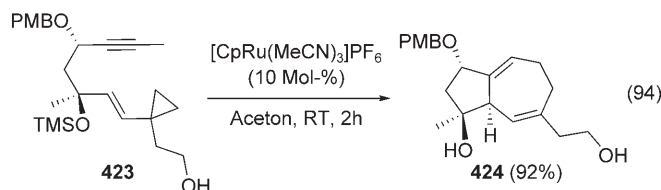
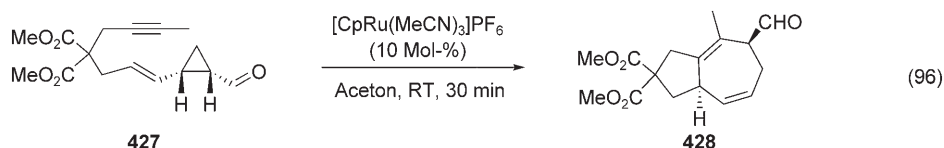
das Ruthenacyclopenten **418**. Von diesem Cyclopropylcarbinyl-Intermediat wurde erwartet, dass es zum Abbau der Ringspannung eine Cyclopropylcarbinyl/Homoallyl-Umlagerung zu **419** eingeht. Die konkurrierende β -Hydrideliminierung wird in **418** unterdrückt, da sie notwendigerweise zu einer hoch gespannten Alkyldencyclopropanespezies führen würde. Eine reduktive Eliminierung schließt dann durch Bildung des Cycloheptadiens **420** und Regeneration des Ruthenium-Katalysators **416** den Katalysezyklus.

Erste Experimente zeigten, dass die Ruthenium-katalysierte [5+2]-Cycloaddition außergewöhnlich effizient abläuft. Mit 10 Mol-% $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ cyclisiert beispielsweise das Cyclopropylenin in Aceton bei Raumtemperatur in nur zwei Stunden in hervorragender Ausbeute zum Hexahydroazulen **422** [Gl. (93)].^[282]



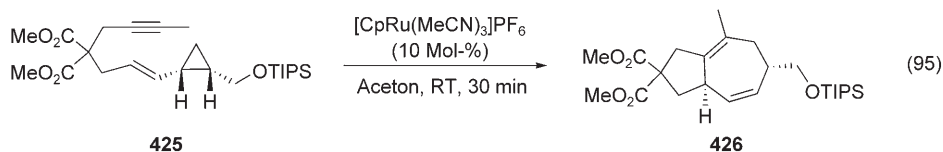
Die beobachteten Regio- und Diastereoselektivitäten stützen den vorgeschlagenen Mechanismus und bieten eine Leitlinie für vergleichbare Anwendungen. Beim Betrachten der möglichen Ruthenacyclopentene **429** und **430** ist klar ersichtlich, dass der *cis*-Substituent in Struktur **429** besser

Untersuchungen mit höher substituierten Substraten ergaben, dass das 1,1-disubstituierte Cyclopropan **423** glatt cyclisiert und der entsprechende Bicyclus **424** in hervorragender Ausbeute als einziges Diastereomer entsteht [Gl. (94)]. Die Re-



aktion bevorzugt stark die *anti*-Stellung des Wasserstoffatoms am neugebildeten Brückenkopf-Stereozentrum bezüglich der homoallylischen Hydroxygruppe.^[283] Dieser offensichtlich allgemeine Trend ist im Einklang mit dem „Inside-Alkoxy“-Modell von Stork/Houk-Jäger.^[284–286]

Untersuchungen mit Substraten, die 1,2-disubstituierte Cyclopropane enthalten, zeigten mehrere interessante Trends: Unter Standardbedingungen lieferte die Behandlung des 1,2-*cis*-disubstituierten Cyclopropan **425** mit dem Ruthenium-Katalysator ausschließlich das Diastereomer **426** [Gl. (95)]. Austausch des Substituenten in 2-Position gegen



eine elektronenziehende Gruppe (z. B. **427**) hat eine vollständige Umkehr der Regioselektivität [Gl. (96)] zur Folge und ergibt **428** als einziges Diastereomer.^[287]

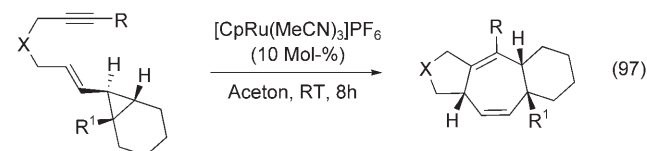
Diese Beobachtungen zeigen, dass die Regioselektivität der Reaktion von *cis*-disubstituierten Cyclopropanen durch Ändern der elektronischen Eigenschaften des Substituenten in 2-Position gesteuert werden kann, wobei elektronenziehende Substituenten bevorzugt die höher substituierte Cyclopropylbindung spalten. Elektronenneutrale oder -schiebende Substituenten bevorzugen dagegen die niedriger substituierte Cyclopropylbindung. Bei 1,2-*trans*-disubstituierten Cyclopropanen werden gewöhnlich niedrigere Selektivitäten erhalten. In diesen Fällen ist die beste Strategie, um eine regioselektive Cyclopropylspaltung zu erreichen, die Änderung der sterischen Anforderungen der Substituenten in 2-Position. Die Reaktion verläuft in allen genannten Fällen völlig diastereoselektiv.

platziert ist als in **430**, wo starke sterische Wechselwirkungen zur ausschließlichen Spaltung der am *wenigsten* gehinderten Cyclopropanbindung führen. Bei elektronenziehenden Gruppen wird der sterische Effekt durch die starke Neigung zur Spaltung der stärker substituierten (schwächsten) Bindung überlagert. Bei *trans*-Cyclopropanen ist ersichtlich, dass dem *R_{trans}*-Substituenten in beiden Konformeren genügend Raum zur Verfügung steht.

Wegen der außergewöhnlich milden Bedingungen der Ruthenium-katalysierten [5+2]-Cycloaddition und der leicht zu induzierenden Regio- und Diastereokontrolle eignet sich

diese Methode besonders für Totalsynthesen biologisch aktiver Naturstoffe mit einem Polyhydroazulenmotiv, das in komplexeren Strukturen verborgen ist. Tatsächlich waren komplexe polycyclische Gerüste durch Kondensation von Cyclopropan mit

verschiedenen Carbocyclen (z. B. **431–433**) zugänglich, wobei die gewünschten Tricyclen (z. B. **434–436**), deren Ringsysteme in vielen biologisch aktiven Naturstoffen vorkommt, in hervorragenden Ausbeuten erhalten wurden [Gl. (97)].^[288]



- 431:** X = TsN, R = TMS, R¹ = H
432: X = (MeO₂C)₂C, R = Me, R¹ = H
433: X = (MeO₂C)₂C, R = Me, R¹ = CH₂OTBS

- 434**
435
436

8. Schlussbemerkungen und Ausblick

Die außergewöhnliche Fähigkeit von Ruthenium-Komplexen zur Katalyse ungewöhnlicher und effizienter Umwandlungen hat die Entwicklung wertvoller Synthesemethoden ermöglicht. Noch haben wir das enorme Potenzial der Ruthenium-Katalyse kaum erforscht, wenn man sich die riesige Zahl möglicher synthetisierbarer Ruthenium-Komplexe in Verbindung mit der Vielfalt an möglichen Oxidationszuständen, die Ruthenium einnehmen kann, vor Augen führt. Hier sind zwar nur eine Hand voll Rutheniumspezies beschrieben worden, doch die Zahl bekannter ungewöhnlicher und effizienter Umwandlungen ist beeindruckend. Durch den sorgfältigen Entwurf neuer Katalysatoren und mithilfe eines semi-rationalen Zugangs zum Reaktionsdesign sollten wir daher die praktisch grenzenlosen Möglichkeiten erschließen können, die die Ruthenium-Katalyse im Besonderen und die Übergangsmetall-Katalyse im Allgemeinen bieten. Neue Reaktionen und Verfahren werden entdeckt werden, die sowohl die benötigte Menge an Rohmaterialien als auch den entstehenden Abfall reduzieren, während sie zugleich den immer größeren Bedarf an anspruchsvollen Zielmolekülen befriedigen.

Eine Gruppe außergewöhnlich talentierter Mitarbeiter, die einzeln in den Literaturverweisen genannt sind, leistete die Arbeit in unseren Laboratorien. Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und den National Institutes of Health, General Medical Sciences Institute, gefördert. M.U.F. dankt GlaxoSmithKline Research and Development für teilweise Unterstützung durch ein Postdoktorandenstipendium.

Eingegangen am 13. Januar 2005

Online veröffentlicht am 5. Oktober 2005

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.
- [2] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.
- [3] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1742; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
- [4] B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1.
- [5] B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 264.
- [6] B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2067.
- [7] B. Solaja, J. Huguette, M. Karpf, A. S. Dreiding, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4875.
- [8] J. Ackroyd, M. Karpf, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1963.
- [9] W. A. Nugent, J. M. Mayer, *Metal-Ligand Multiple Bonds*, Wiley, New York, **1988**.
- [10] Y. Wakatsuki, Z. M. Hou, M. Tokunaga, *Chem. Rec.* **2003**, 3, 144.
- [11] C. Menendez, D. Morales, J. Perez, V. Riera, D. Miguel, *Organometallics* **2001**, 20, 2775.
- [12] Y. C. Lin, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 141.
- [13] V. Cadierno, M. P. Gamasa, J. Gimeno, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 571.
- [14] B. Weyershausen, K. H. Dotz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1057.
- [15] M. C. Puerta, P. Valerga, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 195, 977.
- [16] C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 311.
- [17] M. I. Bruce, R. C. Wallis, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 161, C1.
- [18] M. I. Bruce, A. G. Swincer, R. C. Wallis, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 171, C5.
- [19] M. I. Bruce, A. G. Swincer, *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 1471.
- [20] M. I. Bruce, R. C. Wallis, *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 209.
- [21] M. I. Bruce, F. S. Wong, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 2203.
- [22] B. M. Trost, G. Dyker, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7809.
- [23] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5579.
- [24] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, A. Hammes, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 587.
- [25] B. M. Trost, J. A. Flygare, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1078.
- [26] B. M. Trost, M. Thommen, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [27] M. H. Chisholm, H. C. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1532.
- [28] M. I. Bruce, A. G. Swincer, B. J. Thomson, R. C. Wallis, *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 2605.
- [29] C. Bianchini, A. Marchi, N. Mantovani, L. Marvelli, D. Masi, M. Peruzzini, R. Rossi, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 211.
- [30] G. Davies, J. P. McNally, A. J. Smallbridge, *Adv. Organomet. Chem.* **1990**, 30, 1.
- [31] F. E. McDonald, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3103.
- [32] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1482; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380.
- [33] P. H. Seeberger, M. T. Bilodeau, S. J. Danishefsky, *Aldrichimica Acta* **1997**, 30, 75.
- [34] F. E. McDonald, K. S. Reddy, Y. Diaz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4304.
- [35] F. E. McDonald, K. S. Reddy, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 444.
- [36] Y. H. Sheng, D. G. Musaev, K. S. Reddy, F. E. McDonald, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4149.
- [37] M. H. Davidson, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1601.
- [38] W. W. Cutchins, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2002**, 4, 749.
- [39] F. E. McDonald, M. L. Wu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3979.
- [40] F. E. McDonald, K. S. Reddy, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3653.
- [41] P. Quayle, S. Rahman, E. L. M. Ward, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3801.
- [42] P. Quayle, S. Rahman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8087.
- [43] M. Gilbert, M. Ferrer, A.-M. Lluch, F. Sanchez-Baeza, A. Messegue, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1591.
- [44] B. M. Trost, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11680.
- [45] S. H. Yoon, H. S. Moon, S. K. Hwang, S. R. Choi, S. K. Kang, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1043.
- [46] M. J. Rieser, J. F. Kozlowski, K. V. Wood, J. L. Mclaughlin, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1137.
- [47] B. M. Trost, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2528.
- [48] J. L. Bowman, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3680.
- [49] B. M. Trost, Y. H. Rhee, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [50] T. Henkel, S. Breidingmack, A. Zeeck, S. Grabley, P. E. Hammann, K. Hutter, G. Till, R. Thiericke, J. Wink, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 575.
- [51] G. Q. Lin, H. J. Xu, B. C. Wu, G. Z. Guo, W. S. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1233.
- [52] K. Machiya, I. Ichimoto, M. Kiriha, H. Ueda, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 643.
- [53] H. Kotsuki, I. Kadota, M. Ochi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4417.
- [54] T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897.
- [55] M. Murata, M. Kumagai, J. S. Lee, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5869.
- [56] C.-Y. Lo, H. Guo, J.-J. Lian, F.-M. Shen, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3930.
- [57] C. A. Merlic, M. E. Pauly, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11319.

- [58] C. Fernandez-Rivas, M. Mendez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1221.
- [59] M. Murakami, S. Hori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4720.
- [60] C. S. Yi, N. Liu, *Synlett* **1999**, 281.
- [61] C. S. Yi, N. Liu, *Organometallics* **1998**, *17*, 3158.
- [62] D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178–180*, 409.
- [63] M. I. Bruce, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2797.
- [64] J. P. Selegue, *Organometallics* **1982**, *1*, 119.
- [65] B. M. Trost, J. A. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5476.
- [66] B. M. Trost, J. A. Flygare, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4059.
- [67] Y. Nishibayashi, I. Wakiji, M. Hidai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11019; Y. Nishibayashi, M. D. Milton, Y. Inada, M. Yoshikawa, I. Wakiji, M. Hidai, S. Uemura, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1433.
- [68] Y. Nishibayashi, I. Wakiji, Y. Ishii, S. Uemura, M. Hidai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3393.
- [69] Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11846.
- [70] Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3408.
- [71] Y. Nishibayashi, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7900.
- [72] Y. Nishibayashi, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6060.
- [73] Y. Inada, Y. Nishibayashi, M. Hidai, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15172.
- [74] Y. Nishibayashi, Y. Inada, M. Yoshikawa, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1495.
- [75] R. Mahrwald, S. Quint, S. Scholtis, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9847.
- [76] B. D. Sherry, A. T. Radosevich, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6076.
- [77] M. R. Luzung, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15760.
- [78] J. J. Kennedy-Smith, L. A. Young, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1325.
- [79] I. Matsuda, K. Komori, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9072.
- [80] R. Uma, C. Crevisy, R. Gree, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 27.
- [81] R. C. Van Der Drift, E. Bouwman, E. Drent, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 1.
- [82] W. Strohmeier, L. Weigelt, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *86*, C17.
- [83] M. Dedieu, Y. Pascal, *J. Mol. Catal.* **1980**, *9*, 59.
- [84] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3039.
- [85] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2027.
- [86] L. Oro, M. A. Ciriano, M. Campo, C. Foces-Foces, F. H. Cano, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *289*, 117.
- [87] T. B. Marder, D. C. Roe, D. Milstein, *Organometallics* **1988**, *7*, 1451.
- [88] C. P. Casey, J. M. O'Connor, *Organometallics* **1985**, *4*, 384.
- [89] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2027.
- [90] C. Slugovc, E. Ruba, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics* **1999**, *18*, 4230.
- [91] I. E. Markó, A. Gautier, M. Tsukazaki, A. Llobet, E. Plantalech-Mir, C. J. Urch, S. M. Brown, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1960.
- [92] M. K. Gurjar, P. Yakambram, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3633.
- [93] S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429.
- [94] D. Ma, X. Lu, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *359*, 259.
- [95] K. Minn, *Synlett* **1991**, 115.
- [96] T. J. J. Mueller, M. Ansorge, D. Aktah, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1253.
- [97] M. K. Eddine Saiah, R. Pellicciari, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4497.
- [98] D. W. Ma, X. Y. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2109.
- [99] D. Ma, X. Y. Lu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 890.
- [100] B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9586.
- [101] H. M. R. Hoffman, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 557.
- [102] D. F. Taber, *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, Berlin, **1984**.
- [103] W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476.
- [104] B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 426.
- [105] W. Oppolzer, H. F. Strauss, D. P. Simmons, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4673.
- [106] W. Oppolzer, K. Battig, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4669.
- [107] H. Felkin, J. D. Umpleby, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2285.
- [108] J. C. Trebella, J. R. Olechows, H. B. Jonassen, *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 412.
- [109] L. E. Overman, F. M. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 865.
- [110] A. Bright, J. K. Nicholson, J. Powell, B. L. Shaw, J. F. Malone, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 712.
- [111] E. Schmitz, U. Heuck, D. Habisch, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 471.
- [112] E. Schmitz, R. Urban, U. Heuck, G. Zimmermann, E. Grun-demann, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 185.
- [113] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 27.
- [114] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 669.
- [115] B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781.
- [116] B. M. Trost, *Janssen Chim. Acta* **1991**, *9*, 3.
- [117] T. L. Cairns, V. A. Engelhardt, H. L. Jackson, G. H. Kalb, J. C. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5636.
- [118] D. M. Singleton, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1245.
- [119] H. Suzuki, K. Itoh, Y. Ishii, K. Simon, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8494.
- [120] K. Kaneda, T. Uchiyama, Y. Fujiwara, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 55.
- [121] K. Kaneda, T. Uchiyama, H. Kobayashi, Y. Fujiwara, T. Imanaka, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2005.
- [122] T. Mitsudo, Y. Nakagawa, H. Watanabe, K. Watanabe, H. Misawa, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 496.
- [123] B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4887.
- [124] B. M. Trost, J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586.
- [125] T. Mitsudo, S. W. Zhang, M. Nagao, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 598.
- [126] B. M. Trost, J. A. Martinez, R. J. Kulawiec, A. F. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10402.
- [127] I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977.
- [128] T. Mitsudo, K. Kokuryo, T. Shinsugi, Y. Nakagawa, Y. Watanabe, Y. Takegami, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4492.
- [129] B. M. Trost, A. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4361.
- [130] B. M. Trost, K. Imi, A. F. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8831.
- [131] B. M. Trost, C. M. Older, *Organometallics* **2002**, *21*, 2544.
- [132] B. M. Trost, F. D. Toste, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7739.
- [133] B. M. Trost, G. D. Probst, A. Schoop, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228.
- [134] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, F. D. Toste, M. Sperrle, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12504.
- [135] B. M. Trost, H. C. Shen, A. B. Pinkerton, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2341.
- [136] B. M. Trost, J. L. Gunzner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9449.
- [137] B. M. Trost, J. L. Gunzner, O. Dirat, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396.
- [138] J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. J. Hirota, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1435.

- [139] J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Ohizumi, T. Yamasu, T. Sasaki, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5755.
- [140] B. M. Trost, J. D. Chisholm, S. T. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12420.
- [141] H. W. Lam, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 508.
- [142] R. E. Maleczka, L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2841.
- [143] B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, 11, 141.
- [144] B. M. Trost, M. R. Machacek, Z. T. Ball, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1895.
- [145] B. M. Trost, M. R. Machacek, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4693.
- [146] K. Tamao, M. Kumada, K. Maeda, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 321.
- [147] B. M. Trost, M. Machacek, M. J. Schnaderbeck, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1761.
- [148] B. M. Trost, H. Yang, G. D. Probst, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 48.
- [149] F. Lopez, L. Castedo, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4218.
- [150] B. M. Trost, T. J. J. Muller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4985.
- [151] B. M. Trost, T. J. J. Muller, J. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1888.
- [152] B. M. Trost, T. L. Calkins, C. G. Bochet, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2749; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2632.
- [153] B. M. Trost, T. L. Calkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6021.
- [154] B. M. Trost, Z. P. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7459.
- [155] B. M. Trost, G. J. Roth, *Org. Lett.* **1999**, 1, 67.
- [156] F. D. Toste, Dissertation, Stanford University, Stanford, **2001**.
- [157] B. M. Trost, F. D. Toste, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7739.
- [158] B. C. Ranu, A. Majee, *Chem. Commun.* **1997**, 1225.
- [159] S. Araki, A. Imai, K. Shimizu, M. Yamada, A. Mori, Y. Butsugan, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1841.
- [160] M. M. Salter, S. Sardo-Inffiri, *Synlett* **2002**, 2068.
- [161] E. Klaps, W. Schmid, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7537.
- [162] N. Asao, J. X. Liu, T. Sudoh, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4568.
- [163] N. Asao, E. Yoshikawa, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4874.
- [164] N. Asao, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *Chem. Commun.* **1996**, 1513.
- [165] A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4317.
- [166] S. Derien, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2551.
- [167] S. Derien, L. Ropartz, J. Le Paih, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3524.
- [168] B. M. Trost, J. P. Surivet, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2897.
- [169] B. M. Trost, J. P. Surivet, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1468.
- [170] H. Doucet, B. Martin-Vaca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7247.
- [171] B. M. Trost, M. Portnoy, H. Kurihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 836.
- [172] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1988.
- [173] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7376.
- [174] L. Luo, C. Li, M. E. Cucullu, S. P. Nolan, *Organometallics* **1995**, 14, 1333.
- [175] F. A. Carey, R. J. Sunberg, *Advanced Organic Chemistry, Part B, 3rd Ed.*, Plenum, New York, **1990**.
- [176] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 368; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 360.
- [177] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7714.
- [178] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1601.
- [179] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8081.
- [180] M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3937.
- [181] S. Chang, Y. Na, E. Choi, S. Kim, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2089.
- [182] H. Kikuchi, M. Uno, S. Takahashi, *Chem. Lett.* **1997**, 1273.
- [183] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.
- [184] A. Fürstner, *Alkene Metathesis on Organic Synthesis*, Springer, New York, **1998**.
- [185] S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317.
- [186] P. Cao, B. Wang, X. M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6490.
- [187] K. M. Brummond, H. F. Chen, P. Sill, L. F. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15186.
- [188] N. Chatani, H. Inoue, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4433.
- [189] S. J. Sturla, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1976.
- [190] J. Le Paih, D. C. Rodriguez, S. Derien, P. H. Dixneuf, *Synlett* **2000**, 95.
- [191] Y. Yamamoto, Y. Nakagai, N. Ohkoshi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6372.
- [192] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 714.
- [193] B. M. Trost, J. P. Surivet, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15592.
- [194] A. W. Lei, M. S. He, S. L. Wu, X. M. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3457.
- [195] P. Cao, X. M. Zhang, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4104.
- [196] B. M. Trost, B. A. Czeskis, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 211.
- [197] A. Goeke, M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 686; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 662.
- [198] M. Hatano, M. Terada, K. Mikami, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 249.
- [199] M. Hatano, M. Yamanaka, K. Mikami, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2552.
- [200] M. Hatano, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4704.
- [201] I. J. S. Fairlamb, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1048.
- [202] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9728.
- [203] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5025.
- [204] B. M. Trost, R. E. Brown, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5877.
- [205] T. Naota, H. Takaya, S. I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599.
- [206] M. Mori, Y. Kozawa, M. Nishida, M. Kanamaru, K. Onozuka, M. Takimoto, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3245.
- [207] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6049.
- [208] N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9104.
- [209] T. Kondo, N. Suzuki, T. Okada, T. Mitsudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6187.
- [210] N. Chatani, T. Morimoto, Y. Fukumoto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5335.
- [211] A. K. Dash, M. S. Eisen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 737.
- [212] T. Ohmura, S. Yorozuya, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Organometallics* **2000**, 19, 365.
- [213] H. Schmitt, H. Singer, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 153, 165.
- [214] J. Le Paih, S. Derien, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **1999**, 1437.
- [215] J. Le Paih, F. Monnier, S. Derien, P. H. Dixneuf, E. Clot, O. Eisenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11964.
- [216] D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2091.
- [217] M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49.
- [218] N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081.
- [219] S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901.
- [220] Y. Yamamoto, R. Ogawa, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2000**, 549.

- [221] Y. Yamamoto, J. I. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3712.
- [222] Y. Yamamoto, T. Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143.
- [223] Y. Yamamoto, H. Kitahara, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9610.
- [224] J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2841.
- [225] J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8595.
- [226] J. A. Varela, C. Saa, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.
- [227] Y. Yamamoto, S. Okuda, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2001**, 1102.
- [228] Y. Yamamoto, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6189.
- [229] Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2117.
- [230] Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 28.
- [231] N. Chatani, Y. Fukumoto, T. Ida, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11614.
- [232] R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1999**, 237.
- [233] Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6844.
- [234] B. M. Trost, M. T. Rudd, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8862.
- [235] M. Yoshida, K. Sugimoto, M. Ihara, *Arkivoc* **2003**, *8*, 35.
- [236] J. Le Pailh, S. Derien, C. Bruneau, B. Demerseman, L. Toupet, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2912.
- [237] M. Yoshida, T. Gotou, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7151.
- [238] B. M. Trost, M. T. Rudd, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4178.
- [239] B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1467.
- [240] K. Mauthner, K. M. Soldouzi, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics* **1999**, *18*, 4681.
- [241] B. M. Trost, M. T. Rudd, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11516.
- [242] B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599.
- [243] H. F. Schuster, *Allenenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**.
- [244] T. Makino, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395.
- [245] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590.
- [246] R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandan, F. A. Khan, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067.
- [247] S. Ma, Z. Yu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1775.
- [248] S. Ma, W. Gao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6104.
- [249] S. Ma, W. Gao, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5943.
- [250] S. Ma, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2078.
- [251] W. Oppolzer in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 315.
- [252] W. R. Roush in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 513.
- [253] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4068.
- [254] B. M. Trost, A. B. Pinkerton, M. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12466.
- [255] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964.
- [256] S. L. Schreiber, *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 51.
- [257] R. W. Bates, V. Satcharoen, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12.
- [258] S. K. Kang, D. Y. Kim, R. K. Hong, P. S. Ho, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3225.
- [259] B. M. Trost, A. McClory, A. B. Pinkerton, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [260] M. Yoshida, K. Sugimoto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3877.
- [261] M. Fujiwhara, T. Nishikawa, Y. Hori, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1635.
- [262] P. A. Wender, J. A. Love, T. J. Williams, *Synlett* **2003**, 1295.
- [263] P. A. Wender, T. M. Pedersen, M. J. C. Scanio, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15154.
- [264] P. A. Wender, T. J. Williams, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4550.
- [265] P. A. Wender, G. G. Gamber, R. D. Hubbard, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2876.
- [266] P. A. Wender, G. G. Gamber, M. J. C. Scanio, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3895.
- [267] P. A. Wender, F. C. Bi, M. A. Brodney, F. Gosselin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2105.
- [268] P. A. Wender, C. M. Barzilay, A. J. Dyckman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 179.
- [269] P. A. Wender, A. G. Correa, Y. Sato, R. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7815.
- [270] P. A. Wender, L. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2323.
- [271] P. A. Wender, A. J. Dyckman, C. O. Husfeld, M. J. C. Scanio, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1609.
- [272] P. A. Wender, A. J. Dyckman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2089.
- [273] P. A. Wender, M. Fuji, C. O. Husfeld, J. A. Love, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 137.
- [274] P. A. Wender, A. J. Dyckman, C. O. Husfeld, D. Kadereit, J. A. Love, H. Rieck, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10442.
- [275] P. A. Wender, F. Glorius, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.
- [276] P. A. Wender, H. Rieck, M. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10976.
- [277] P. A. Wender, D. Sperandio, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4164.
- [278] P. A. Wender, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love, N. Pleuss, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7203.
- [279] P. A. Wender, C. O. Husfeld, E. Langkopf, J. A. Love, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1940.
- [280] P. A. Wender, T. E. Smith, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1255.
- [281] P. A. Wender, H. Takahashi, B. Witulski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720.
- [282] B. M. Trost, F. D. Toste, H. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379.
- [283] B. M. Trost, H. C. Shen, T. Schulz, C. Koradin, H. Schirok, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4149.
- [284] J. Haller, T. Strassner, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8031.
- [285] K. N. Houk, S. R. Moses, Y. D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880.
- [286] G. Stork, M. Kahn, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3951.
- [287] B. M. Trost, H. C. Shen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2523.
- [288] B. M. Trost, H. C. Shen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2313.