

Nachhaltige Konzepte in der Olefinmetathese

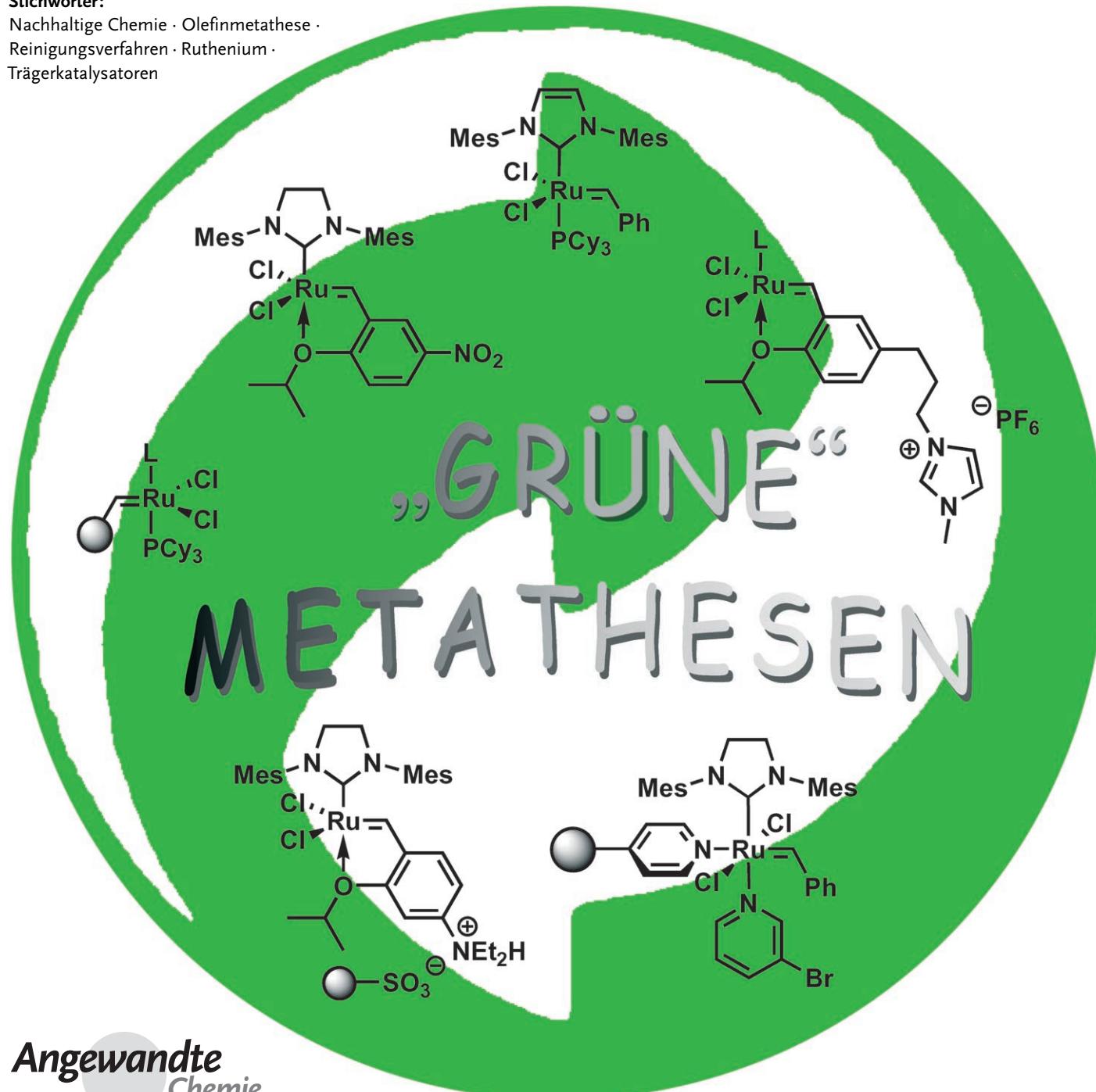
Hervé Clavier,* Karol Grela,* Andreas Kirschning,* Marc Mauduit* und Steven P. Nolan*

Stichwörter:

Nachhaltige Chemie · Olefinmetathese ·

Reinigungsverfahren · Ruthenium ·

Trägerkatalysatoren



Rutheniumkatalysierte Olefinmetathesen sind leistungsfähige Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen. Das Gebiet ist mittlerweile gut erforscht, zumal zahlreiche Katalysatoren erhältlich sind, die vielfältige Umwandlungen ermöglichen. Trotzdem gibt es, mit der Ausnahme von Polymerisationsprozessen, nur wenige industrielle Anwendungen der Olefinmetathese. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass die Endprodukte der Reaktion nur schwer von den Rutheniumspezies befreit werden können. Eine Reihe von Prozessen wurde entwickelt, um den Rutheniumkatalysator oder seine Abbauprodukte zu beseitigen, keines dieser Verfahren ist aber gänzlich zufriedenstellend. Ein neuer Ansatz, der seit kurzem intensiv verfolgt wird, ist die Verwendung verankerter Varianten von Homogenkatalysatoren. Dieser Aufsatz fasst die zahlreichen Studien zusammen, die auf die Entwicklung von nachhaltigeren rutheniumkatalysierten Metathesen abzielen.

1. Einleitung

„Was ist ein idealer Katalysator?“ – Diese Frage beschäftigte Gladysz 2001 in einem Beitrag in *Pure and Applied Chemistry*.^[1] Seinem Vorschlag zufolge sollte ein idealer Katalysator die rasche Produktion (Umsatzfrequenz, TOF) einer unendlich großen Produktmenge (Umsatzzahl, TON) bevorzugt bei Raumtemperatur und unter Atmosphärendruck ermöglichen und dabei weder Desaktivierungs- noch Vergiftungsvorgängen unterliegen. Dieser „ideale“ Katalysator benötigt keine Inertgasatmosphäre, ist unempfindlich gegen Verunreinigungen des Reaktanten und liefert Produktausbeuten von 100%. Gladysz stellt hierbei klar heraus, dass diese Idealeigenschaften in der Praxis niemals erreichbar sind, sehr wohl aber helfen können, die Katalysatorforschung in die richtige Richtung zu lenken. So müsste man sich bei einer „unendlichen“ TON nicht mehr um die Katalysatorwiedergewinnung kümmern, das Ziel selbst ist aber unrealistisch. Das Design wiedergewinnbarer Katalysatoren hat sich hingegen zu einem Schlüsselgebiet der Katalysatorforschung entwickelt,^[2] wobei der ideale wiedergewinnbare Katalysator zusätzlich zu den oben aufgeführten Merkmalen noch die Anforderung erfüllen muss, dass er entweder als Katalysatorvorstufe oder als funktionell äquivalenter Ruhekomplex („resting state“) wiedergewonnen wird.^[1] Zweierlei Arten von Katalysatorabbau sind zu berücksichtigen: das Auslaugen der aktiven Spezies und Zersetzung des Katalysators selbst. Beim Katalysatordesign muss folglich bedacht werden, wie man die hierbei anfallenden Katalysatorverunreinigungen aus der Lösung entfernen kann.

Der Rutheniumgehalt im Produkt kann durch eine Reihe von chromatographischen Verfahren auf ein akzeptables Niveau gesenkt werden. Eine weitaus bessere Strategie, die in jüngster Zeit intensiv verfolgt wurde, ist die Verwendung von verankerten Reagentien^[3] und Katalysatoren.^[4,5] Das Prinzip dieses Ansatzes für Anwendungen in der Metathese ist in Abbildung 1 gezeigt. Unter den verschiedenen Arten von Ankergruppen sind anorganische oder polymere Festphasenmaterialien am wichtigsten. Die Polymere können ent-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	6907
2. Probleme durch Rutheniumverunreinigungen	6909
3. Methoden zur Entfernung von Homogenkatalysatoren^[100]	6910
4. Trägerfixierte Katalysatoren	6913
5. Metathese in überkritischem Kohlendioxid	6919
6. Zusammenfassung und Ausblick	6919

weder unlöslich im Reaktionsmedium sein (analog zur Heterogenisierung von Homogenkatalysatoren), oder man verwendet lösliche Polymere wie Polyethylenglycol (PEG), die gewöhnlich durch die Zugabe eines zweiten Lösungsmittels ausgefällt und daraufhin entfernt werden. Weitere Arten von Katalysatorkernen sind ionische Gruppen (z. B. von ionischen Flüssigkeiten abgeleitete Gruppen) und perfluorierte Gruppen. In diesen Fällen nutzt man die hohe Affinität der Ankergruppen für Reaktionsmedien wie ionische Flüssigkeiten (ILs) oder perfluorierte Lösungsmittel, die mit der organischen Phase schlecht mischbar sind. Die Verwendung von trägerfixierten Katalysatoren scheint die einfachste Methode

[*] Dr. H. Clavier, Prof. Dr. S. P. Nolan
Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)

Av. Països Catalans, 16, 43007 Tarragona (Spanien)

Fax: (+ 34) 977-920-224

E-Mail: hclavier@iciq.es

snolan@iciq.es

Homepage:

http://www.iciq.es/english/grups_eng/nolan/entrada.htm

Dr. K. Grela

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences

Kasprzaka 44/52, 01-224 Warschau (Polen)

Fax: (+ 48) 226-326-681

E-Mail: grela@icho.edu.pl

Homepage: <http://zinc.icho.edu.pl/>

Prof. Dr. A. Kirschning

Institut für Organische Chemie, Leibniz-Universität Hannover

Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)

Fax: (+ 49) 511-762-3011

E-Mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de

Homepage:

http://www.oci.uni-hannover.de/AK_Kirschning/index.htm

Dr. M. Mauduit

UMR CNRS 6226, „Sciences Chimiques de Rennes“

Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes

Av. du Général Leclerc, 35700 Rennes (Frankreich)

Fax: (+ 33) 2-2323-8108

E-Mail: marc.mauduit@ensc-rennes.fr

Homepage: <http://www.cos.ensc-rennes.fr>

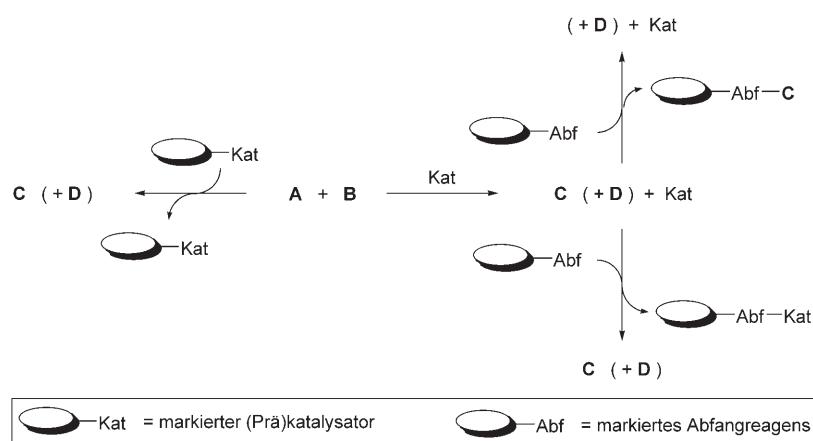


Abbildung 1. Prinzip der Katalysatorverankerung als Aufreinigungsstrategie in der Katalyse.

zu sein, um die Verunreinigung eines Produkts **C** mit metallhaltigen Katalysatoren zu vermeiden (Abbildung 1, links). Falls ein Beiprodukt **D** gebildet wird oder eines der Ausgangsmaterialien im Überschuss eingesetzt wurde, besteht auch die Möglichkeit, das Produkt **C** mithilfe eines verankerten Abfangreagens zu isolieren (Abbildung 1, rechte Seite).^[6] Auch Verunreinigungen oder Abbauprodukte des Katalysators können durch speziell dafür entwickelte, verankerte Abfangreagente entfernt werden.

In diesem Aufsatz betrachten wir Strategien, die zur Wiedergewinnung und Wiederverwendung von Ruthenium-Metathesekatalysatoren genutzt wurden (Abbildung 1).^[5,6] Obwohl die homogenen Varianten dieser Katalysatoren bislang nicht den Anforderungen hoher Umsatzfrequenzen und Umsatzzahlen genügen, haben sich diese Komplexe als wertvolle Reagentien für die katalytische C-C-Verknüpfung erwiesen.^[7,8] Rutheniumkatalysatoren, wie die von Grubbs (**1**,^[9] **2**,^[10] und **4**,^[11]; Cy = Cyclohexyl), Nolan (**3**,^[12] Hoveyda (**5**,^[13] und **6**,^[14]; Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl), Blechert (**7**,^[15] und Grela (**8**,^[16] entwickelten, haben die Olefinmetathese zu einer der Schlüsselreaktionen der organischen Synthese gemacht.

Metathesenumwandlungen erfordern gewöhnlich große Katalysatormengen; so wurden in vielen der in Totalsynthesen genutzten Metatheseschritte 20 Mol-% Ruthenium eingesetzt.^[8] Aus diesem Grund ist die Entwicklung nachhaltiger Metatheseprozesse von größter Bedeutung. Was die Aufreinigung wiedergewinnbarer Ruthenium-Metathesekatalysa-



Hervé Clavier studierte Chemie an der Ecole Nationale Supérieure de Chimie in Rennes und erhielt seinen M.Sc. in organischer Chemie an der Universität Rennes I. An gleicher Stelle promovierte er 2005 unter der Anleitung von Dr. Jean-Claude Guillemin und Dr. Marc Mauduit. Danach schloss er sich als Postdoktorand der Arbeitsgruppe von Prof. Steven P. Nolan am ICIQ in Tarragona an, wo er sich zurzeit mit der Synthese und Anwendung von Komplexen N-heterocyclischer Carbene beschäftigt.



Karol Grela erwarb 1994 seinen Master-Abschluss an der Technischen Universität Warschau und promovierte 1998 am Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften. 1999 schloss er sich der Gruppe von Prof. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an. Nach seiner Rückkehr nach Warschau und Abschluss seiner Habilitation (2003) wurde er Associate Professor am dortigen Institut für Organische Chemie. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Katalyse und die Entwicklung von neuen Synthesemethoden.



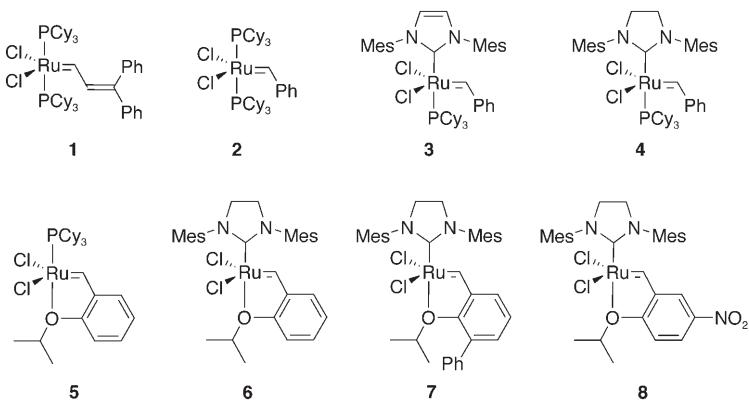
Andreas Kirschning studierte Chemie an den Universitäten Hamburg (Promotion 1989 bei Prof. E. Schaumann) und Southampton. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der Universität von Washington bei Prof. H. G. Floss begann er an der Technischen Universität Clausthal seine Habilitation, die er 1996 abschloss. An der Universität Hannover wurde er im Jahr 2000 Direktor am Institut für Organische Chemie. Seine Forschungsinteressen gelten der Totalsynthese und Mutationsynthese von Naturstoffen, der Glycochemie und der Entwicklung von Synthesetechniken (festphasenunterstützte Synthese, Mikroreaktoren).



Marc Mauduit studierte Chemie an der Universität Paris XI-Orsay und promovierte dort 1999 unter der Anleitung von Prof. Yves Langlois. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Stephen Hanessian an der Universität Montréal wechselte er 2001 auf eine Forschungsstelle an die Ecole Nationale Supérieure de Chimie in Rennes. Seine Forschungsinteressen gelten der Organometallchemie, speziell der Olefinmetathese, in ungewöhnlichen Reaktionsmedien (ionischen Flüssigkeiten und wässrigen Lösungsmitteln) sowie der Entwicklung von chiralen N-heterocyclischen Carbenen für die asymmetrische Katalyse.



Steven P. Nolan studierte Chemie an der University of West Florida und promovierte an der University of Miami unter der Anleitung von Prof. Carl D. Hoff. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Tobin J. Marks an der Northwestern University wechselte er 1990 an das Institut für Chemie der University of New Orleans. Zurzeit ist er Gruppenleiter und ICREA-Professor am ICIQ in Tarragona. Seine Forschungsinteressen umfassen die metallorganische Chemie und homogene Katalyse.



toren anbelangt, wurde der Festphasenansatz am häufigsten angewendet (Abbildung 2 A), bei dem die feste Phase entweder mit dem Liganden oder mit der metatheseaktiven Carbengruppe „kovalent“ verknüpft wird. Diese kovalente Heterogenisierung von Homogenkatalysatoren ist allerdings mit dem Nachteil verbunden, dass eine erneute Beladung der festen Phase sehr schwierig ist, wenn der Katalysator erst einmal seine Aktivität verloren hat. Eine Möglichkeit, um dieses Problem zu umgehen, ist die direkte Koordination zwischen der festen Phase und dem Rutheniumzentrum. In diesem Fall enthält das Monomer bereits eine Gruppe, die an das Metall koordinieren kann (z. B. beim Vinylpyridin), und nach der Polymerisation bleibt eine feste Phase zurück, deren Oberfläche mit Liganden übersät ist.

Ein allgemeinerer Ansatz beruht auf der Verwendung von Ankergruppen. Die spezifischen Wechselwirkungen zwischen dem Anker und einer zweiten Phase werden entweder zur leichten Entfernung des Katalysators im Aufreinigungsprozess genutzt (Abfangen des Katalysators) oder dienen als Grundlage für Immobilisierungsstrategien. Mögliche Verankerungsstellen an Rutheniumkomplexen zeigen die Strukturen **E** und **F** in Abbildung 2 B: anionische oder koordinativ gebundene Liganden (Phosphane, N-heterocyclische Carbone (NHCs), Pyridin) oder der Carbenligand (über die aromatische Gruppe oder einen zusätzlichen Alkoxyliganden).

Aus praktischen Gründen ist es wünschenswert, mit der Ankergruppe des Rutheniumkatalysators die Bindung an eine feste Phase zu verstärken. Die Verwendung von festen

Trägern, die speziell für einen bestimmten katalytischen Prozess entworfen wurden, wird dann vorteilhaft sein, wenn die Neubeladung der festen Phase einfach ist. Bei diesem Immobilisierungskonzept sollten die Verknüpfungen hinreichend stark sein, um ein Auswaschen des Katalysators zu vermeiden. Gleichzeitig ist eine einfache Aufreinigung möglich, z. B. durch Filtration. Nach Desaktivierung des Katalysators kann mithilfe einfacher Waschprozeduren die metallhaltige Spezies entfernt und die feste Phase mit frischem Katalysator reaktiviert werden. Besonders wichtig ist diese Strategie für industrielle Anwendungen, speziell bei kontinuierlichen Strömungsverfahren im Festbett.

Auch Abfangreagenzien, die an mit Donatoratomen (N, P oder S) funktionalisierte Träger gebunden sind, wurden oft zur Entfernung von Metallen aus homogenen Reaktionsmischungen eingesetzt (Abbildung 1). Dieser Ansatz beruht gewöhnlich auf der Entfernung des Metalls durch Koordination.

Dieser Aufsatz gibt einen umfassenden Überblick über Strategien, die eine einfache Verwendung und Aufbereitung von Olefinmetathesekatalysatoren ermöglichen. Nach einer Übersicht über Aufreinigungskonzepte für klassische Metathesereaktionen in Lösung wenden wir uns Rutheniumkatalysatoren zu, die speziell für eine leichte Aufreinigung durch Maskierungstechniken oder durch Immobilisierung in einer zweiten Flüssigphase oder an einer Festphase entwickelt wurden.

2. Probleme durch Rutheniumverunreinigungen

Das größte Problem moderner homogener Metathesekatalysatoren besteht darin, dass sie oft farbige ruthenium-^[17] oder molybdähaltige^[18] Nebenprodukte bilden, die nur schwer aus den Reaktionsprodukten zu entfernen sind. Zum Beispiel wurde durch Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) gefunden, dass das bei der Ringschlussmetathese (RCM) von Diethyldiallylmalonat mit 5 Mol-% **2** (Tabelle 1) gebildete Cyclopenten **9**^[19] 14316 ppm Ru in der Produktpause enthält. Durch Aufreinigung der

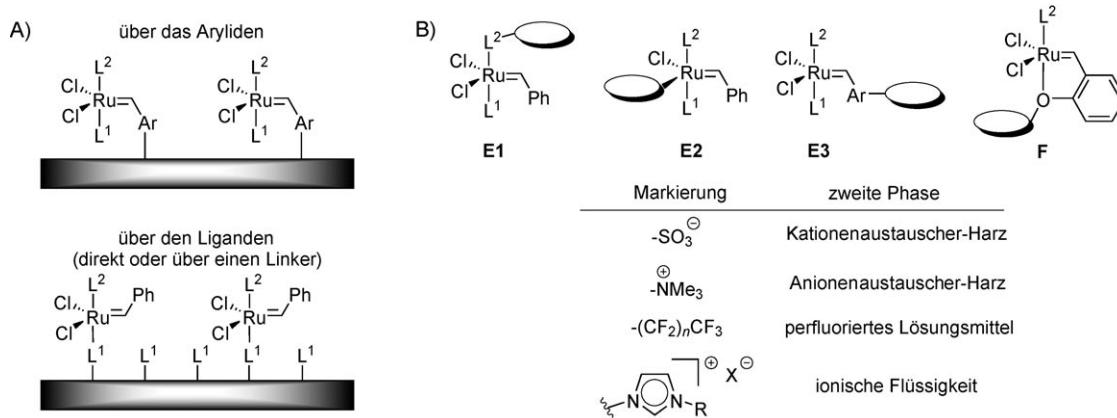


Abbildung 2. Aufreinigungsstrategien in der Katalyse.

Tabelle 1: Methoden zur Aufreinigung des RCM-Produkts **9**.

Aufreinigungsmethode	Rutheniumgehalt in 9 [ppm]	Lit.
keine	21 600–14316	[17, 19]
SiO_2	1912	[19]
SiO_2 und Aktivkohle	578	[19]
SiO_2 und Aktivkohle, dann SiO_2	60	[19]
verschiedene Abfangreagentien	2000–200	[17, 24, 25, 34–36]

Metatheserohprodukte mit Säulenchromatographie an Kieselgel lassen sich die Rutheniumgehalte auf 1900 ppm senken, was aber immer noch ein Vielfaches des akzeptablen Gehalts für pharmazeutische Anwendungen ist (< 10 ppm).^[20]

Die Entfernung von Schwermetallverunreinigungen ist ein entscheidender Arbeitsschritt in der Pharma- und Feinchemikalienproduktion, da die Endprodukte strikten Reinheitsanforderungen genügen müssen. Abgesehen von den behördlichen Auflagen bezüglich Metallverunreinigungen in der pharmazeutischen Synthese können nach dem Metatheseschritt verbliebene Metallkomplexe (oftmals unerwünschte) Nebenreaktionen wie Isomerisierungen^[17] oder Abbau^[21] des Produkts im Aufarbeitungsschritt verursachen. Die Entwicklung einer effizienten und wirtschaftlichen Methode zur Entfernung der metallhaltigen Nebenprodukte ist daher eine entscheidende Voraussetzung für die weitere Verbreitung von Metatheseverfahren in der Industrie.

Ein gutes Bild von den Herausforderungen bei der Katalysatorentfernung nach einem erfolgreichen Metatheseschritt bietet die Synthese der antibiotischen Viridiofungin-Derivate (Schema 1), über die Barrett et al. kürzlich berichteten.^[22] Die Autoren bemerken: „Speziell untersuchten wir die Verwendung des Grubbs-II-Katalysators **4**, des Hoveyda-Katalysators **6**, des Blechert-Katalysators **7** und des Grela-Katalysators **8**. Die Katalysatoren **4** und **6** waren nicht sonderlich wirksam und ergaben langsame und unvollständige

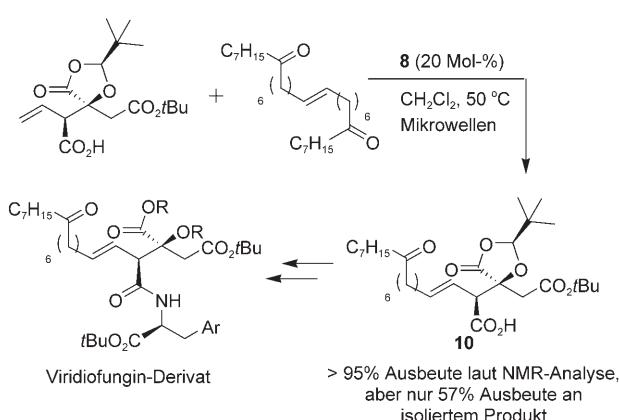
Umsetzungen. **7** und **8** waren besser, wobei sich der Grela-Katalysator **8** am wirksamsten zeigte. Trotz des hohen Umsatzes (> 95 % laut ^1H -NMR-spektroskopischer Analyse) war eine umfangreiche chromatographische Aufarbeitung nötig, um Rutheniumreste aus der polaren Säure **10** zu entfernen, die in 57 % Ausbeute isoliert wurde.“ Dieses Beispiel verdeutlicht, dass sich ein Reaktivitätsproblem möglicherweise nicht allein durch eine höhere Katalysatoraktivität lösen lässt, sondern dass die wirksame Entfernung des Rutheniums gleichermaßen wichtig für die erfolgreiche Anwendung in der Total-synthese ist.

3. Methoden zur Entfernung von Homogenkatalysatoren^[100]

Es sind mehrere Verfahren zur Entfernung von Rutheniumverunreinigungen in der Pharma- und Feinchemikalienproduktion vorgeschlagen worden. Cho und Kim beschrieben eine mehrstufige Methode, die eine doppelte Aufreinigung über Kieselgel und eine Behandlung mit Aktivkohle einschließt.^[19] Dabei wurde der Rutheniumgehalt im Rohprodukt **9** von anfangs 14316 ppm (Schema 1) durch Säulenchromatographie an Kieselgel auf 1912 ppm gesenkt. Alternativ dazu verringerte die 12-stündige Behandlung von **9** mit 100 Äquivalenten Aktivkohle den Rutheniumgehalt auf 578 ppm; durch nachfolgende Säulenchromatographie an Kieselgel konnte der Rutheniumgehalt weiter auf 304 ppm gesenkt werden. Das optimierte Aufreinigungsverfahren schließlich, bei dem das an Kieselgel adsorbierte Rohprodukt **9** durch eine Kieselgelschicht filtriert, anschließend 12 h bei Raumtemperatur mit 50 oder 100 Äquivalenten Aktivkohle behandelt und eine weitere Aufreinigung durch Säulenchromatographie über Kieselgel vorgenommen wurde, ergab Rutheniumrestgehalte von 72 bzw. 60 ppm. Dieses Ergebnis belegt, dass Rutheniumverunreinigungen nur dann durch Säulenchromatographie wirksam entfernt werden können, wenn zuvor eine Aktivkohlebehandlung erfolgt. Dixneuf et al. verwendeten Ruß zur Aufreinigung einer ionischen Flüssigkeit nach einer RCM.^[23] Optimierte Bedingungen ergaben Rutheniumrestgehalte von 200–400 ppm.

Mit Abfangreagenten wie $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ oder DMSO und anschließender Säulenchromatographie konnten die Rutheniumgehalte in **9** auf 240 bzw. 360 ppm gesenkt werden.^[24] Ähnliche Rutheniumgehalte wurden mit Bleitetraacetat als Abfangreagens erreicht.^[25] Allerdings wird die Anwendung dieser Methode durch das hohe Oxidationsvermögen und die beträchtliche Toxizität des Reagens stark eingeschränkt.^[26]

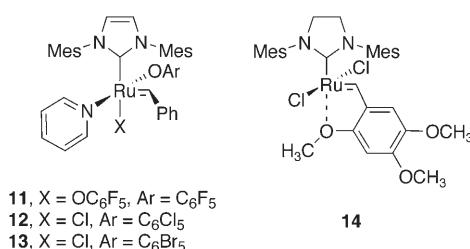
Die Hoveyda-Grubbs-Komplexe **5** und **6** zeichnen sich dadurch aus, dass nach Beendigung der Reaktion bis zu 95 % des Katalysators durch einfache Säulenchromatographie über Kieselgel entfernt werden können. Diese besondere Eigenschaft wurde dem „Bumerang“-Mechanismus dieser Komplexe zugeschrieben.^[27] Die Spaltung der Ru—O-Bindung führt zur Bildung der katalytisch aktiven 14-Elektronen-Spezies, und nach vollständigem Ablauf der Reaktion koordiniert das Rutheniumzentrum wieder an das Sauerstoffatom des Liganden, sodass der Prækatalysator wiederhergestellt wird. Bei den Komplexen **1–3** wurde kein solches Verhalten



Schema 1. Herstellung von Viridiofungin-Derivaten durch Kreuzkupplung.

beobachtet. Aktivere Analoga wie **8** oder andere durch elektronenziehende Gruppen aktivierte Katalysatoren^[28] lassen sich weniger gut regenerieren als der Katalysator **6**; typischerweise werden nach Metathesereaktionen nur maximal 50 % des eingesetzten Katalysators zurückerhalten. Obwohl sich die Katalysatoren **5** und **6** theoretisch leicht zurückgewinnen lassen, wurde dieser Schritt nur selten beschrieben, vor allem wohl wegen der beträchtlichen praktischen Probleme, die eine säulenchromatographische Trennung relativ kleiner Mengen des Rutheniumkatalysators von den Metatheseprodukten bereitet.

Die Suche nach neuen Rutheniumalkylen-Homogenkatalysatoren mit einer höheren Affinität für Kieselgel als die kommerziell erhältlichen Komplexe **1–8** führte Fogg und Mitarbeiter zu den Aryloxid-Katalysatoren **11–13**, die wirk-



sam in einem einzelnen Chromatographieschritt entfernt werden können.^[29] Entsprechend lieferte die RCM von Di-allyldiethylmalonat mit 5 Mol-% **11**, **12** oder **13** nach anschließender Blitzchromatographie das Produkt **9** mit einem Rutheniumrestgehalt unter der Nachweisgrenze (100 ppm) für die Atomemissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-AES).^[29]

Der von Grela und Kim eingeführte Katalysator **14**^[30] weist eine ähnliche katalytische Aktivität wie die Stammverbindung **6** auf, hat aber eine sehr viel höhere Affinität für Kieselgel, sodass er (mit Dichlormethan als Eluens) wirksam aus der Produktphase entfernt werden kann.^[31] Kürzlich wurde eine effiziente Strategie für die Phasentrennung und Wiedergewinnung von **14** entwickelt, die zu einem Rohprodukt mit ca. 400 ppm Ruthenium führt (Abbildung 3).

Die hier genannten Methoden weisen gewisse Nachteile auf. Als erstes wäre zu nennen, dass Kieselgel-Chromatographie erforderlich ist, um den Rutheniumgehalt unter 100 ppm zu senken; ganz allgemein sind Verfahren, die einen Säulenchromatographieschritt oder auch nur eine Filtration über Kieselgel einschließen, im industriellen Maßstab nur schwer umzusetzen. In der Industrie bevorzugt man Kristallisierungs- und Extraktionstechniken zur Entfernung von Metallverunreinigungen, diese Ansätze sind jedoch nicht immer effektiv.^[32] Da für Medikamente nur sehr niedrige Rutheniumgehalte akzeptabel sind (< 10 ppm), ist die Entwicklung einer effizienten und wirtschaftlichen Methode eine vorrangige Aufgabe.

Maynard und Grubbs kombinierten den Komplex **2** mit dem wasserlöslichen Liganden Tris(hydroxymethyl)phosphoran (P(CH₂OH)₃).^[17] Eine einfache wässrige Zweiphasenextraktion mit 86–378 Äquivalenten P(CH₂OH)₃ verringerte den Rutheniumgehalt im Rohprodukt **9** um das Zehnfache auf

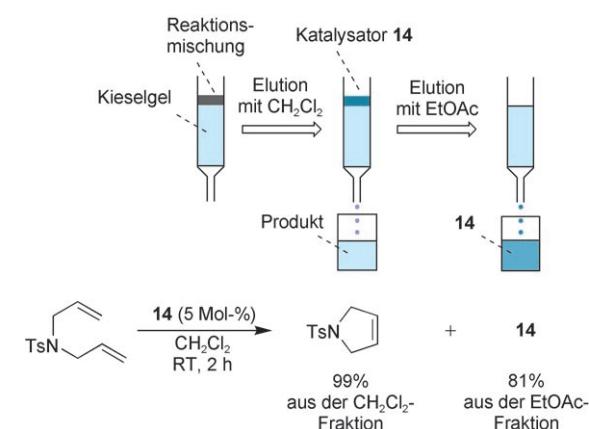
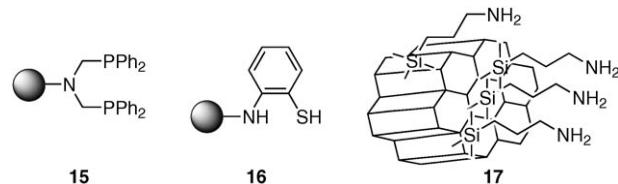


Abbildung 3. Phasentrennung und Wiedergewinnung des Katalysators **14** durch Verwendung von gewöhnlichem Kieselgel.

1100 ppm. Noch bessere Ergebnisse wurden durch Rühren einer Lösung von nichtaufbereitetem **9** und P(CH₂OH)₃ mit Kieselgel und anschließende Filtration erzielt;^[17] der Rutheniumrestgehalt in der Probe betrug nur noch 200 ppm.^[33] Das trägerfixierte Phosphoran **15** senkte den Rutheniumgehalt im

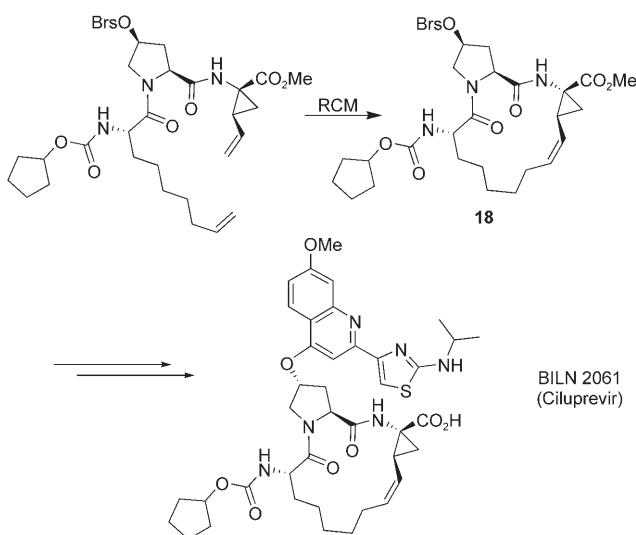


Rohprodukt **9** von 21 600 auf 2400 ppm,^[34] und eine zusätzliche Filtration über Kieselgel oder eine Behandlung mit Aktivkohle mit anschließender Filtration über Kieselgel ermöglichte eine weitere Verringerung des Rutheniumgehalts auf 1660 bzw. 1120 ppm. Vor kurzem wurden spezielle Polymere – als QuadraPure bezeichnete Harze – für die Entfernung von Schwermetallen (einschließlich Ruthenium; Harz **16**) sowohl in Batch- als auch in kontinuierlichen Prozessen eingeführt.^[35] Für ähnliche Zwecke wurden auch aminfunktionalisierte mesoporöse Silicate genutzt.^[36] So wurde das Produkt einer Ringschlussmetathese, die mit 5 Mol-% des Grubbs-Katalysators ausgeführt wurde (Abbildung 3), mit 2000 ppm Rutheniumgehalt erhalten, wenn das Ruthenium durch zweimalige Behandlung mit dem aminmodifizierten Silicium **17** abgefangen wurde. Besonders wichtig ist, dass nach den Behandlungen mit **16** und **17** kein zusätzlicher Chromatographieschritt nötig ist.^[36]

3.1. Der antivirale Wirkstoff BILN 2061 gegen Hepatitis C: eine Fallstudie

Eine interessante Anwendung der Olefinmetathese wurde kürzlich von Boehringer Ingelheim veröffentlicht: die Synthese von BILN 2061 (Ciluprevir), dem ersten Inhibitor der NS3-Protease des Hepatitis-C-Virus (HCV), für den eine

antivirale Wirkung bei infizierten Menschen nachgewiesen wurde.^[37] Infektionen mit dem HCV treten weltweit auf und verursachen schwere chronische Leberschäden. Das makrocyclische Peptid BILN2061 ist die erste Verbindung dieses Typs, die die klinische Testphase erreicht hat. BILN 2061 kann oral verabreicht werden und zeigt eine antivirale Wirkung bei HCV-infizierten Menschen. Der Schlüsselschritt in der Herstellung von BILN2061 ist die Ringschlussmetathese zu dem 15-gliedrigen Makrocyclus **18** (Schema 2).^[21,38]



Schema 2. Synthese von **18** durch Ringschlussmetathese auf dem Weg zu BILN 2061 (Brs = *p*-BrC₆H₄SO₂).

Diese anspruchsvolle Umwandlung veranschaulicht drei Hauptprobleme bei der Anwendung von Metathesereaktionen: 1) hohe Katalysatormengen; 2) lange Reaktionszeiten; 3) schwierige Katalysatorenentfernung und Probleme mit Nebenreaktionen, die von Rutheniumspuren verursacht werden. Die Probleme (1) und (2) können durch Verwendung aktiverer Katalysatoren überwunden werden. Während der Komplex **2** zu einer unerwünschten Rutheniumcarben-katalysierten Epimerisierung der Vinylcyclopropangruppe führt,^[39] reagiert **5** langsam, aber ohne Nebenreaktionen.^[21] Allerdings dauert die Ringschlussmetathese mit 4–5 Mol-% **5** zu lang für praktische Anwendungen (20 h in CH₂Cl₂ unter Rückfluss); bei Verwendung von 2–4 Mol-% **5** in Toluol bei 80 °C war die Reaktion nach 3–4 h abgeschlossen. Um höhere Reaktivitäten und Umsatzzahlen zu erzielen, prüfte man die aktiveren Katalysatoren **4** und **6** der zweiten Generation (je 2 Mol-%), die neben dem Hauptprodukt **18** aber auch beträchtliche Mengen an cyclischen Dimeren bildeten.^[21] Folglich schlossen sich weitere Untersuchungen an, um die Katalysatormengen und die Reaktionszeiten zu verringern,^[20,28] und hierbei zeigte sich, dass die Reaktion mit nur 0.7 Mol-% des Katalysators **8** unter sonst gleichen Bedingungen (Toluol, 80 °C) binnen 30 Minuten beendet war. Bereits 0.5 Mol-% **8** reichten aus, um das Produkt **18** in 86% Ausbeute zu isolieren.^[40]

Die Aufreinigung des Rohprodukts nach dem RCM-Schritt, um **18** im großen Maßstab als lagerbaren Feststoff zu isolieren, ist eine technische Herausforderung. Nach mehreren Extraktionen des Reaktionsgemisches (Wasser, HCl, NaHCO₃) und Behandlung der organischen Phase mit Aktivkohle betrug der Rutheniumgehalt in der Rohproduktphase von **18** (das mit Katalysator **5** synthetisiert worden war) zwischen 500 und 1000 ppm.^[20b] Auch die wässrige Extraktion von Rohproduktphasen unter Verwendung von P(CH₂OH)₃ wurde beschrieben;^[40] in einigen Fällen konnte der Rutheniumgehalt unter 700 ppm gedrückt werden. Silicat-Abfangreagentien und verschiedene Harze brachten nur mäßigen Erfolg,^[41] sehr vielversprechend scheint dagegen eine neue Methode zu sein, die auf der Produktextraktion mit überkritischem CO₂ (scCO₂) beruht.^[41] In diesem Aufreinigungsverfahren macht man sich die gute Löslichkeit von **18** in scCO₂/Toluol- oder scCO₂/CH₂Cl₂-Gemischen zunutze, wobei die Rutheniumnebenprodukte im Autoklaven verbleiben; so wurden Rutheniumgehalte bis 56 ppm erzielt. Die scCO₂-Extraktion in einem semikontinuierlichen Verfahren lieferte aufgereinigtes Intermediat **18** mit einem Rutheniumrestgehalt von 708 ppm, der durch nachfolgende Behandlung mit Aktivkohle auf 100 ppm gesenkt wurde. Da die Ringschlussmetathese nicht der letzte Schritt in der Synthese von BILN 2061 ist, enthielt der aktive pharmazeutische Bestandteil nach weiteren Aufreinigungsschritten und abschließender Kristallisation typischerweise weniger als 5 ppm Ruthenium. Auch der Einsatz einer geringeren Katalysatormenge (z. B. mit **8**) kann den Rutheniumgehalt drastisch verringern. Erste Experimente zur Maßstabsvergrößerung waren erfolgreich,^[20] es sind aber noch Verbesserungen nötig. Im kleinen Maßstab konnte beispielsweise die Reaktionsmischung nach der RCM-Stufe problemlos zur weiteren Aufarbeitung eingeeignet werden, während im größeren Maßstab deutliche Zersetzung auftrat.^[21] Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in manchen Fällen die aktive Form des Rutheniumkatalysators nach Beendigung der Reaktion noch vorhanden ist und während der Lösungsmittelverdampfung die Ringöffnung oder Dimerisierung von **18** katalysiert. Eine ausführliche Testreihe zeigte, dass Mercaptonicotinsäure (MNA) alle katalytisch aktiven Rutheniumspezies maskieren kann. Infolgedessen trat beim Einengen mit MNA behandelter Reaktionsmischungen auch im größeren Maßstab keine Zersetzung mehr auf.^[21]

Wie in Abschnitt 5 dargelegt wird, bietet sich die Verwendung von immobilisierten Katalysatoren als optimale Methode an, um Rutheniumkomplexe nach der Reaktion abzutrennen. Diesbezüglich wurde kürzlich eine vielversprechende nichtkovalente Immobilisierungstechnik entwickelt und in einer rutheniumkatalysierten Metathese angewendet.^[42] Die ionische Flüssigkeit Butylmethyimidazolium-hexafluorophosphat ([BMe]PF₆) wurde als Immobilisierungs-matrix für **8** (5–10 Mol %) genutzt, und die Ringschlussmetathese von **18** in scCO₂ (70 °C, 400 bar) ergab 98% Umsatz nach 1 h Reaktionszeit. Diese Technik kann sowohl im Batch-Betrieb als auch unter kontinuierlichen Bedingungen eingesetzt werden.^[42]

Wie wir am Beispiel von BILN2061 sehen, können metallkatalysierte Metathesereaktionen wichtige Schlüssel-

schritte in der Synthese von pharmazeutischen Verbindungen sein, doch die Entwicklung effizienter und wirtschaftlicher Methoden zur Entfernung des metallorganischen Katalysators und seiner Zersetzungspprodukte aus der Produktphase muss weitergehen.

4. Trägerfixierte Katalysatoren

Zusätzlich zur Entwicklung von neuen Prozessen zur Entfernung des Rutheniums aus dem Produkt wurden zahlreiche immobilisierte Katalysatoren mit verschiedenen Ankergruppen synthetisiert. Die Verwendung verankerter katalytischer Spezies könnte die Metallabtrennung vereinfachen.

4.1. Immobilisierung über anionische Liganden X

Die Verwendung eines anionischen Liganden zur Markierung oder Immobilisierung des Komplexes ist eine bislang wenig erforschte Strategie. Mol und Mitarbeiter banden den Grubbs-Präkatalysator an ein Merrifield-Harz, indem sie einen der Chloridliganden gegen einen perfluorierten Linker austauschten.^[43] Der heterogenisierte Komplex **21** (Tabelle 2, Nr. 1) war weniger reaktiv als der lösliche Komplex und hatte

Tabelle 2: Über einen anionischen Liganden immobilisierte Katalysatoren.

Nr.	Katalysator	Zyklen (Ausb.) ^[a]	Ru-Rest- gehalt ^[b]
1 ^[43]		6 (23 %)	156 ppm
2 ^[47]		n.b. ^[c]	0.083 ppm
3 ^[47]		n.b. ^[c]	0.015 ppm
4 ^[44, 46]		n.b. ^[c]	n.b. ^[c]
		n.b. ^[c]	0.070 ppm
5 ^[45]		n.b. ^[c]	0.14 ppm
		n.b. ^[c]	0.14 ppm

[a] Ausbeute im letzten effektiven Zyklus. [b] Bestimmt durch ICP-MS.
[c] Nicht bestimmt.

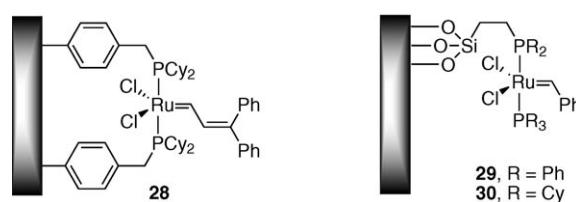
nach dem zweiten Katalysezyklus deutlich an Aktivität verloren. Dies muss nicht unbedingt an einer zu schwachen Anbindung des metallorganischen Fragments an den Träger liegen, sondern dürfte eher die generell niedrige Stabilität von Präkatalysatoren des Typs **2** widerspiegeln, die sich auch in merklichen Rutheniumverunreinigungen im Metatheseprodukt äußert. „Bumerang“-Komplexe sind für diese Immobilisierungsmethode besser geeignet.

Verwandte Strategien mit einem Perfluorglutarsäure-Linker wurden von Buchmeiser et al. entwickelt.^[44-47] Die trägerfixierten Katalysatoren **22-27** (Tabelle 2, Nr. 2-5) enthalten unterschiedliche Rutheniumkomplexe, und als Träger dienen durch Polymerisation hergestellte, monolithische Systeme. Mit diesen Systemen wurden viel niedrigere Rutheniumrestgehalte (bis 0.015 ppm) erzielt als mit **21**. Die Katalysatoren **22-27** erwiesen sich als äußerst aktiv in der RCM und der ringöffnenden Kreuzmetathese (RO-CM), eine mögliche Wiedergewinnung wurde bislang jedoch nicht untersucht.

4.2. Immobilisierung über neutrale Liganden L

4.2.1. *Phosphane*

Die einfachste Strategie, um einen löslichen Phosphan-Metall-Katalysator zu immobilisieren, besteht in der Verwendung eines phosphanmodifizierten festen Trägers. 1995 beschrieben Grubbs und Nguyen den ersten trägerfixierten Olefinmetathesekatalysator (**28**), wobei mit Divinylbenzol (DVB) vernetztes Polystyrol (PS) als Träger diente.^[48]



Die Synthese von **28** war zwar einfach, allerdings war das trägerfixierte System in der ROMP weniger reaktiv und selektiv als der Homogenkatalysator. Die trägerfixierten Katalysatoren **29** und **30**, die durch Anbinden der Komplexe an einen mesoporösen Feststoff erzeugt wurden, waren in ROMP- und RCM-Reaktionen effizient, allerdings war ihre Aktivität aufgrund von Diffusionsbeschränkungen niedriger als die des Homogenkatalysators **2**.^[49]

4.2.2. N-heterocyclische Carbene

N-heterocyclische Carbene (NHCs) sind äußerst vielseitige Liganden, deren Verwendung in Rutheniumbenzyliden-Komplexen zu bahnbrechenden Fortschritten geführt und den Anwendungsbereich solcher Homogenkatalysatoren (Reaktionsbedingungen und Substrate) stark erweitert hat.^[11,12] Das ausgezeichnete Koordinationsvermögen dieser Liganden wurde genutzt, um Katalysatoren über das Rückgrat oder die N-Substituenten des NHC an festen Polymeren,

Siliciumdioxid, löslichen Polymeren oder Ferrocen zu verankern.

Blechert und Mitarbeiter berichteten 2000 über die Synthese eines Katalysators der zweiten Generation, der über eine Etherbrücke an Merrifield-Polystyrol (1% DVB) immobilisiert wurde (Tabelle 3, Nr. 1).^[50] Der polymergebun-

dene Komplex **31** wurde mit Beladungsgraden zwischen 0.14 und 0.40 mmol g⁻¹ erhalten (je nach Menge des eingesetzten Merrifield-Harzes) und erwies sich als wirksam in Olefinmetathesen. Versuche zur Wiedergewinnung ergaben jedoch einen raschen Verlust der Aktivität: Nur vier Zyklen konnten ausgeführt werden, und dies auch nur, wenn die Reaktionszeit für die beiden letzten Zyklen von 1.5 h auf 2 d verlängert wurde.

Die Arbeitsgruppe von Buchmeiser beschrieb zwei an monolithischem Material verankerte Katalysatoren (Tabelle 3, Nr. 2 und 3). Die Synthese von **32**^[51] umfasste mehrere Schritte. Im ersten Schritt wurden monolithische Strukturen erzeugt, die das Imidazoliumsalz enthielten, anschließend folgten die Bildung des freien NHC und die Verdrängung des Phosphanliganden. Es resultierte eine Katalysatorbeladung von 1.4 Gew.-%. Unseres Wissens ist **32** der einzige Ruthenium-Metathesekatalysator mit 1,3-Bis(1-adamantyl)imidazol-2-yliden (IAd), einem der sperrigsten NHC-Liganden.^[52] In Gegenwart von Kettentransferreagentien vermittelte der immobilisierte Katalysator ROMP- und RCM-Reaktionen mit moderaten Wiedergewinnungsausbeuten und Rutheniumrestgehalten bis 70 ppm. Der Katalysator **33**,^[53] der über einen N-Substituenten mit einer Beladung von 0.55 Gew.-% verankert wurde, katalysierte RCM-Reaktionen und Enin-Metathesen mit moderater Aktivität. Der durchschnittliche Rutheniumrestgehalt der Produkte betrug ca. 70 ppm; eine mögliche Wiederverwendung wurde nicht untersucht.

Zur Immobilisierung von NHC-Katalysatoren auf Siliciumdioxid wurden ebenfalls sowohl das Ligandenrückgrat als auch die N-Substituenten als Ankerstellen genutzt (Tabelle 3, Nr. 4 bzw. 5). Der Komplex **34**^[54] wurde mit einer Katalysatorbeladung von 0.5 Gew.-% synthetisiert und zeigte moderate Aktivitäten in RCM-Reaktionen. Die Aktivitäten wurden von Diffusionsvorgängen beeinflusst, wie sie bei Verwendung von festen Trägern typischerweise auftreten. Der Katalysator **35**,^[55] der über kovalente Bindungen auf Siliciumdioxid immobilisiert wurde, war in RCM-Reaktionen weniger aktiv als der Homogenkatalysator, konnte aber dreimal wiederverwendet werden.

Um die mäßigen Aktivitäten, die mit der Verwendung fester Träger einhergehen, zu verbessern, führten Grubbs und Mitarbeiter kürzlich Komplexe ein, die an löslichen Trägern verankert sind (Tabelle 3, Nr. 6 und 7). Der Katalysator **36**^[56] vermittelte die ROMP von cyclischen Olefinen in angesäuertem Wasser oder Methanol mit guten Ergebnissen, war aber nur mäßig wirksam in RCM-Reaktionen in Methanol. Nach Et₂O-Zusatz konnten ca. 97 % des Polyethylenglycols (PEG) aus dem Produkt entfernt werden, der Rutheniumrestgehalt wurde allerdings nicht bestimmt. Der wasserstabile Katalysator **37**^[57] war in ROMP-, RCM- und CM-Reaktionen in wässrigen Medien effizienter als **36**.^[101]

2005 berichteten Plenio und Süßner^[58] über eine interessante Strategie zur Katalysatorwiedergewinnung: Sie nutzten redoxschaltbare Ankergruppen zur Abtrennung des Homogenkatalysators **38** von den Reaktionsprodukten (Tabelle 3, Nr. 8). Die Ferrocengruppen in **38** können *in situ* oxidiert werden, woraufhin der Komplex aus dem Reaktionsmedium ausfällt. Durch anschließende Reduktion lässt sich der aktive, lösliche Katalysator wieder zurückgewinnen. Unter Anwen-

Tabelle 3: Über NHC-Liganden immobilisierte Katalysatoren.

Nr.	Katalysator	Zyklen (Ausb.) ^[a]	Ru-Rest- gehalt ^[b]
1 ^[50]		4 (100%)	n.b. ^[c]
2 ^[51]		3 (92%)	70 ppm
3 ^[53]		n.b. ^[c]	70 ppm
4 ^[54]		n.b. ^[c]	n.b. ^[c]
5 ^[55]		n.b. ^[c]	n.b. ^[c]
6 ^[56]		3 (bis 98%)	250 ppm
7 ^[57]		n.b. ^[c]	n.b. ^[c]
8 ^[58]		3 (100%)	n.b. ^[c]

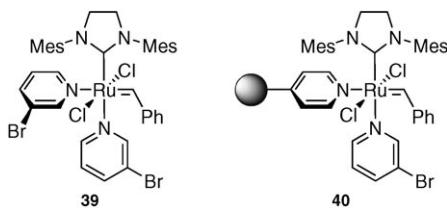
[a] Ausbeute im letzten effektiven Zyklus. [b] Bestimmt durch ICP-MS.

[c] Nicht bestimmt.

dung dieser Oxidations-Reduktions-Sequenz konnten mit dem Komplex **38** drei aufeinanderfolgende RCM-Reaktionen ausgeführt werden.

4.2.3. Pyridine

2002 beschrieben Grubbs und Mitarbeiter die Synthese des substitutionslabilen Pyridinkomplexes **39**, der die inter-

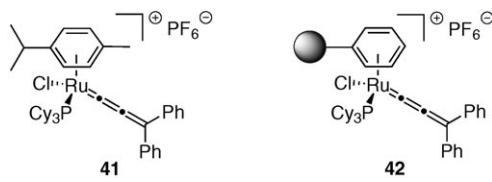


mediäre 14-Elektronen-Spezies schneller bilden und damit den Initiierungsschritt der Metathese verkürzen sollte.^[59] Die Synthese der trägerfixierten Variante **40** wurde später von Kirschning et al. beschrieben.^[60] Der Rutheniumkomplex kann leicht durch Ligandenaustausch gegen Polyvinylpyridin immobilisiert werden.^[61] Leider sind die stereochemischen Verhältnisse in der Koordinationssphäre des Rutheniumzentrums nicht genau bekannt. Der immobilisierte Komplex **40** katalysiert RCM- und CM-Reaktionen sowie die Doppelbindungswanderung bei Allylethern. Das funktionalisierte Polymer erwies sich als relativ stabil an der Luft; erst nach zwei Wochen wurde ein nennenswerter Abbau festgestellt.^[62]

Die Autoren zeigten, dass das filtrierte Polymer **40** bei einem Ausbeuterückgang von 10% fünfmal unter gleichen Bedingungen wiederverwendet werden kann (5 Mol-% **40**, Toluol, 110°C, 4 h, Diallylmalonat). Analytische Daten zur Auslaugung des Katalysators wurden nicht angegeben.

4.2.4. η^6 -Arene

Ein ungewöhnlicher Ansatz zur Immobilisierung von Komplexen über einen Liganden L wurde von Kobayashi und Akiyama entwickelt.^[63] Sie synthetisierten einen polymer-verankerten (η^6 -Aren)-Rutheniumkomplex **42**, der als Vorstufe für einen löslichen kationischen Allenyliden-Rutheniumkomplex **41** diente.^[64] Das funktionalisierte Polymer reagierte in der erwarteten Weise und konnte mindestens drei Zyklen einer Standard-RCM-Reaktion katalysieren; Daten zur Auslaugung wurden nicht angegeben.



4.3. Alkyliden-Ankergruppen

Die häufigste Methode zur Verankerung eines Ruthenium-Metathesekatalysators an einem Träger umfasst die Ver-

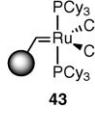
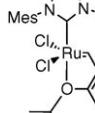
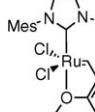
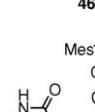
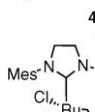
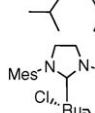
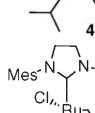
wendung eines Alkylidenliganden. Unterschiedliche Trägermaterialien wie feste und lösliche Polymere, ionische Flüssigkeiten und fluorige Phasen wurden für dieses Verfahren genutzt. Die Strategie fußt auf dem Freisetzung-Rückkehr-Mechanismus^[27] der Metathesereaktion, der bei dieser speziellen Katalysatorarchitektur auftritt. Die Freisetzung der aktiven Spezies von der verankerten Alkylidengruppe bewirkt, dass die Olefinmetathese unter homogenen Bedingungen stattfinden kann. Allerdings bereitet die erneute Verankerung der aktiven Spezies am ursprünglichen Träger größere Probleme, und oft resultieren deutliche Rutheniumrestgehalte im Endprodukt.

4.3.1. Verankerung an festen Trägern

Die Verankerung eines Alkylidenliganden an einem festen Träger wurde erstmals von Barrett und Mitarbeitern bei der Synthese eines an Vinylpolystyrol verankerten Grubbs-Katalysators der ersten Generation beschrieben (Tabelle 4, Nr. 1).^[65] Der polymergebundene Komplex **43** katalysierte mehrere RCM-Reaktionen, konnte aber nur zweimal wiedergewonnen werden, selbst in Gegenwart von Additiven wie 1-Hexen. Der Rutheniumrestgehalt von zunächst 500 ppm konnte nach Chromatographie auf 55 ppm gesenkt werden. Nolan und Mitarbeiter entwickelten die an DVB verankerten NHC-Komplexe **44** der zweiten Generation,^[66] die in RCM-Reaktionen ähnliche Aktivitäten zeigten wie die nicht verankerten Komplexe und ohne nennenswerten Aktivitätsverlust viermal wiederverwendet werden können (Tabelle 4, Nr. 2). Allerdings wurden in ICP-MS-Analysen nach vier Zyklen 2000 ppm Ruthenium im Endprodukt nachgewiesen.

Der von Hoveyda und Mitarbeitern 1999 entdeckte, robuste und effiziente „Bumerang“-Katalysator **5**, der einen isopropoxy-substituierten Benzylidenliganden anstelle des Benzylidenliganden im ursprünglichen Grubbs-Katalysator trägt, spielte eine wichtige Rolle bei der Entwicklung wiedergewinnbarer trägerfixierter Katalysatoren. Blechert,^[67] Hoveyda^[27,68] und Dowden^[69] beschrieben erste an feste Polymere immobilisierte „Bumerang“-Katalysatoren (Tabelle 4, Nr. 3–5). Die Komplexe **45** und **47** (5 Mol-%) zeigten ähnliche Aktivität und Wiedergewinnbarkeit in Metathesereaktionen (bis zu fünf Zyklen), während der an monolithischen Siliciumdioxidscheiben verankerte Katalysator **46** zwanzigmal wiederverwendet werden konnte und ohne Aufreinigung oder Aufarbeitung Produkte mit Rutheniumrestgehalten zwischen 300 und 3000 ppm ergab.^[27] 2002 berichteten Blechert und Connon^[70] über die Synthese des phosphanfreien Rutheniumkomplexes **48**, der an dem stark hydrophilen festen Polymer PEGA-NH₂ verankert ist (Tabelle 4, Nr. 6) und RCM- und CM-Reaktionen sowohl in Wasser als auch in Methanol effizient katalysiert. Eine mögliche Wiedergewinnung wurde nicht untersucht. Zur etwa gleichen Zeit beschrieben Grela und Mitarbeiter^[71] die Immobilisierung des Hoveyda-Katalysators an einem Butyldiethylsilylpolystyrol (PS-DES). Der dabei gebildete robuste Komplex **49** konnte in RCM-Reaktionen mit verschiedenen Substraten fünfmal eingesetzt werden (Rutheniumrestgehalt 700 ppm). Kürzlich gelang es Lee et al., den Hoveyda-Katalysator an einem mit

Tabelle 4: An feste Polymere verankerte Katalysatoren.

Nr.	Katalysator ^[a]	Zyklen (Ausb.) ^[b]	Ru-Restgehalt ^[c]
1 ^[65]		2 (> 98%)	55 ppm
2 ^[66]		4 (> 98%)	2000 ppm
3 ^[67]		5 (> 98%)	n.b. ^[d]
4 ^[68]		20 (> 98%)	300–600 ppm
5 ^[69]		5 (63 %)	n.b. ^[d]
6 ^[70]		n.b. ^[d,e]	n.b. ^[d]
7 ^[71]		5 (95 %)	700 ppm
8 ^[72]		6 (80 %)	n.b. ^[d]

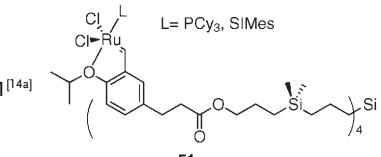
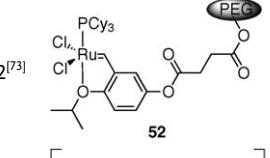
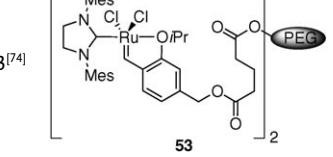
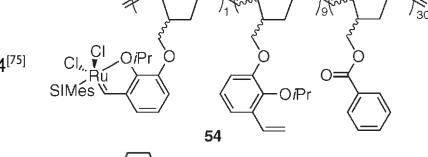
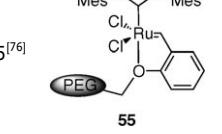
[a] IMes = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden; SIMes = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden. [b] Ausbeute im letzten effektiven Zyklus. [c] Bestimmt durch ICP-MS. [d] Nicht bestimmt. [e] RCM und CM in wässrigen Medien.

einer Monoschicht geschützten Goldcluster (Au-MPC) zu verankern (Tabelle 4, Nr. 8).^[72] Dieses trägerfixierte katalytische System **50** wurde bis zu sechsmal wiederverwendet und erreichte 80% Umsatz in der RCM von Diallyltosylamin.

4.3.2. Verankerung an dendritischen oder löslichen Trägern

Hoveyda et al.^[14a] berichteten 2000 über die Synthese und katalytische Aktivität der dendrimeren Rutheniumkomplexe **51** (Tabelle 5, Nr. 1), die RCM-, ROM- und CM-Reaktionen

Tabelle 5: Dendritische und lösliche polymerverankerte Katalysatoren.

Nr.	Katalysator	Zyklen (Ausb.) ^[a]	Ru-Restgehalt ^[b]
1 ^[14a]		6 (87 %)	n.b. ^[c]
2 ^[73]		8 (92 %)	n.b. ^[c]
3 ^[74]		17 (94 %)	n.b. ^[c]
4 ^[75]		7 (> 98 %)	40 ppm
5 ^[76]		5 (80 %)	n.b. ^[c]

[a] Ausbeute im letzten effektiven Zyklus. [b] Bestimmt durch ICP-MS. [c] Nicht bestimmt.

effizient katalysieren und (nach Kieselgelchromatographie) mehrfach wiederverwendet werden konnten (bis zu sechs Zyklen). Allerdings erforderten die Isolierung des Metathese-Endprodukts und die Wiedergewinnung des trägerfixierten Katalysators einen Chromatographieschritt an Kieselgel. Dank der hohen Löslichkeit der dendritischen Komplexe in organischen Lösungsmitteln war es möglich, das Auslaugen von Ruthenium ¹H-NMR-spektroskopisch zu untersuchen. Während der Metathese von Diallyltosylamin (mit 1.25 Mol-% Katalysator) gingen im ersten Zyklus 13% Ruthenium verloren, nach dem sechsten Zyklus waren es 59%. Dennoch behielt der dendritische Komplex seine Aktivität bei und lieferte das gewünschte cyclische Produkt in 86% Ausbeute nach dem sechsten Zyklus. Dies weist klar darauf hin, dass vermutlich nur eine sehr kleine Menge des Katalysators an der Umsetzung beteiligt ist. Versuche, die Dendrimere **51** durch Ausfällung anstelle durch Chromatographie wiederzugewinnen, blieben ohne Erfolg.

Die Immobilisierung eines Hoveyda-Katalysators an einem PEG-Polymer wurde erstmals 2000 durch Yao beschrieben.^[73] Der lösliche trägerfixierte Komplex **52** war hoch aktiv in der homogenkatalytischen RCM von terminalen Olefinen und konnte gut wiederverwendet werden (92% Ausbeute im achten Zyklus), es waren aber große Mengen

Lösungsmittel erforderlich, um den Katalysator zurückzuhalten (durch Fällung, Filtration und wiederholtes Waschen). Später verbesserten Yao und Motta^[74] dieses System durch Anbinden von zwei Rutheniumkomplexen an ein PEG-Polymer. Der so erhaltene Katalysator **53** (5 Mol-%) war hoch reaktiv in der RCM unterschiedlicher Diene, einschließlich vierfach substituierter Olefine, und konnte leicht wiedergewonnen werden (bis zu 17 Zyklen bei gleichbleibender Reaktionszeit von 2 h). Der Komplex **53** vermittelte außerdem CM- und RO-CM-Reaktionen in hohen Ausbeuten. Blechert und Mitarbeiter^[75] berichteten über die einfache Synthese des löslichen polymeren Rutheniumkomplexes **54**, der bei einer Menge von nur 1 Mol-% als effizienter Katalysator in RCM- und ROM/CM-Reaktionen sowie Ringumlagerungsreaktionen (RRM) fungierte. Interessanterweise konnte der Katalysator **54** bis zu achtmal ohne nennenswerten Aktivitätsverlust wiederverwendet werden, und die Metatheseprodukte enthielten in den ersten vier Zyklen nur 40 ppm Ruthenium. 2003 beschrieben Lamaty und Mitarbeiter^[76] die Synthese des Katalysators **55**, bei dem die Verknüpfung an das PEG-Polymer über das Etherfragment erfolgt. RCM-Reaktionen mit **55** erforderten große Katalysatormengen (10 Mol-%), und ein merklicher Aktivitätsverlust war zu verzeichnen (nur noch 85 % Ausbeute nach dem dritten Zyklus).

4.3.3. Verknüpfung mit ionischen Gruppen

Die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten (ILs) als Wiedergewinnungsmedien für Metathesereaktionen bietet eine bemerkenswerte Alternative zum Einsatz polymerfixierter Reagentien. Der besondere Vorteil dieser Strategie ist, dass die Isolierung des organischen Produkts leicht in einer Zweiphasentrennung gelingt, da die Katalysatoren eine hohe Affinität für die ionische Phase aufweisen. Richtungweisende Arbeiten der Gruppen von Chauvin,^[77] Buijsman^[78] und Kiddle^[79] führten zu löslichen Rutheniumallenylidensalzen wie **56**, die für diese Strategie geeignet sind (siehe auch die verwandten Komplexe **41** und **42**). Sechs RCM-Zyklen konnten mit dem ionischen Katalysator **56** ausgeführt werden, die katalytische Effizienz wurde allerdings nur in den ersten beiden Zyklen untersucht. Ein merkliches Auslaugen des Katalysators (aufgrund schneller Extraktion aus der ionischen Phase durch das organische Lösungsmittel) führte schon nach einigen Zyklen zu einer starken Abnahme der Reaktivität, sodass die Endprodukte stark mit Ruthenium kontaminiert waren (1600–5300 ppm).^[78] Dixneuf et al.^[23,80] verwendeten einen kationischen Rutheniumallenyliden-Präkatalysator in der ROMP von Norbornen in einem Zweiphasensystem aus Toluol und einer ionischen Flüssigkeit.^[80]

Die Arbeitsgruppen um Mauduit^[81] und Yao^[82] beschrieben 2003 unabhängig voneinander die Verwendung von Hoveyda-Katalysatoren in ionischen Medien, um das Problem der Katalysatorauslaugung zu lösen (Tabelle 6, Nr. 1 und 2). Durch Verknüpfen des Styrenyletherfragments mit einem ionischen Anker wurde der ionische Katalysator **57a** der

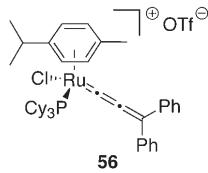
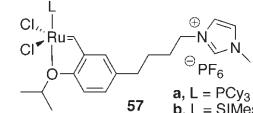
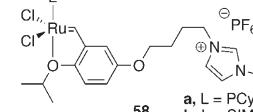
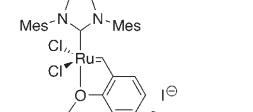
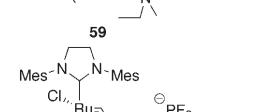


Tabelle 6: Katalysatoren mit ionischen Ankergruppen.

Nr.	Katalysator	Zyklen (Ausb.) ^[a]	Ru-Restgehalt ^[b]
1 ^[81]		10 (95 %)	1.2–22 ppm
2 ^[82]		17 (90 %)	n.b. ^[c]
3 ^[83]		1 (> 98 %)	12–68 ppm
4 ^[84]		3 (65 %)	25–138 ppm

[a] Ausbeute im letzten effektiven Zyklus. [b] Bestimmt durch ICP-MS.

[c] Nicht bestimmt.

ersten Generation erhalten,^[81a] der sich deutlich besser zurückgewinnen ließ und in einer Menge von 2.5 Mol-% in reinem Butylmethylimidazolium-hexafluorophosphat [BMI]-PF₆ die RCM terminaler Olefine mit 95 % Ausbeute noch im zehnten Zyklus katalysierte (Tabelle 6, Nr. 1). Der Yao-Katalysator **58a**^[82a] erzielte eine ähnliche Aktivität in Dichlormethan/[BMI]PF₆. Die Umsetzung von sehr anspruchsvollen, gehinderten Substraten ist in beiden Fällen schwierig, und die Katalysatoren verlieren nach dem zweiten Zyklus ihre Aktivität. Eine diesbezügliche Verbesserung erzielten kürzlich Mauduit et al.^[81b,c] mit dem ionischen Komplex **57b**, einem Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, der eine ausgezeichnete Reaktivität in einem Toluol/[BMI]PF₆-Zweiphasensystem zeigte. Dieses System kann effizient wiederverwendet werden (bis zu acht Zyklen in der RCM von dreifach substituierten Olefinen bei Raumtemperatur mit gleichbleibender Reaktionszeit von 3 h). Darüber hinaus enthielten die Metatheseprodukte extrem geringe Rutheniummengen (im Mittel 7 ppm (1–22 ppm) über acht Zyklen). Auch in einigen CM-Reaktionen wurden relativ gute Umsätze erzielt, doch die Wiederverwendung war mit bis zu drei Zyklen deutlich weniger effektiv als in der RCM. Ähnliche Ergebnisse wurden mit dem Yao-Katalysator **58b** der zweiten Generation beobachtet,^[82b] der die Metathese von drei- und vierfach substituierten Olefinen vermittelte und 17-mal ohne nennenswerten Aktivitätsverlust wiederverwendet werden konnte.

Unlängst beschrieben Grela et al.^[83] sowie Mauduit et al.^[84] ein neues Konzept für ionisch verankerte Metathesekatalysatoren, das auf Benzylidenliganden mit elektronenziehenden ionischen Substituenten beruht (Tabelle 6, Nr. 3 und 4). Die ionische Gruppe hält nicht den Katalysator in

der ionischen Phase, sondern aktiviert diesen außerdem elektronisch. Der ammoniumsubstituierte Katalysator **59**^[83] und das pyridiniumsubstituierte Derivat **60**^[84] können in Olefinmetathesen in einer Reihe von Lösungsmitteln, einschließlich wässrigen und ionischen Medien, eingesetzt werden und ergeben nach einer einfachen Filtrierung durch Kieselgel niedrige Rutheniumrestgehalte (12–68 ppm mit **59** und 25–173 ppm mit **60**). Erwartungsgemäß verlief die Metathese zu Beginn der Reaktion deutlich schneller: In 15–20 min hatten sich 50% des cyclisierten Produkts gebildet, mit dem Katalysator **58b** waren es nur 9%. Während allerdings im ersten Zyklus noch eine hohe Aktivität zu verzeichnen war (in [BMI]PF₆/Toluol), sank diese im zweiten Zyklus deutlich ab; offenbar wirkt sich der aktivierende Effekt der ionischen Gruppe nachteilig auf die Stabilität des Katalysators aus.^[102]

4.3.4. Verknüpfung mit fluorierten Gruppen

Unseres Wissens wurden bislang nur zwei Beispiele für die Verwendung von fluorierten Olefinmetathesekatalysatoren in fluorinen Zweiphasensystemen beschrieben. Yao und Zhang^[85] waren 2004 die ersten, die ein solches Konzept entwickelten. Sie beschrieben die Synthese des an ein Poly(fluoralkylacrylat) gebundenen Rutheniumcarbenkomplexes **61**, der eine bemerkenswerte Aktivität in der RCM unterschiedlicher Diene einschließlich vierfach substituierter Olefine zeigte (Tabelle 7). Der Katalysator konnte darüber

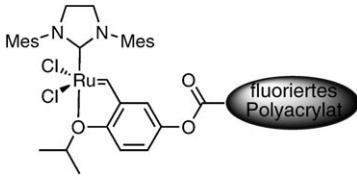
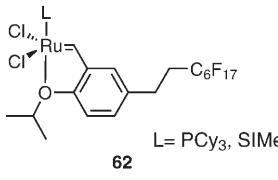
fluoriertes Kieselgel; die Endprodukte waren merklich mit Ruthenium verunreinigt (500 ppm).

4.4. Ionische Wechselwirkungen zwischen dem Katalysator und einem Polymer

Die Immobilisierung von Katalysatorkomplexen durch kovalente Verknüpfung eines Liganden an eine feste Phase wurde intensiv studiert, ist aber weniger wirksam als anfänglich erhofft. Sobald nämlich ein Katalysatorabbau eintritt, wird die erneute Beladung des Trägers sehr schwierig oder sogar unmöglich, und die Trägerphase wird unbrauchbar. Das Konzept der ionischen Immobilisierung von Übergangsmetallkatalysatoren beruht nun darauf, den Komplex mit einer zusätzlichen ionischen Funktionalität auszustatten, die spezifisch mit einer anderen ionischen Phase wechselwirken kann (siehe auch Tabelle 6). Diese Strategie ermöglicht eine einfache Entfernung des Katalysators im Aufreinigungsprozess (durch Abfangreaktionen) sowie auch eine einfache Zurückgewinnung des Katalysators.^[87] Bedenkt man den nur geringen Kostenunterschied zwischen trägerfixierten Katalysatoren und den meisten Ankerphasen, so könnte diese Strategie für industrielle Anwendungen interessant sein, insbesondere für Festbettprozesse mit kontinuierlichem Fluss.^[88,89]

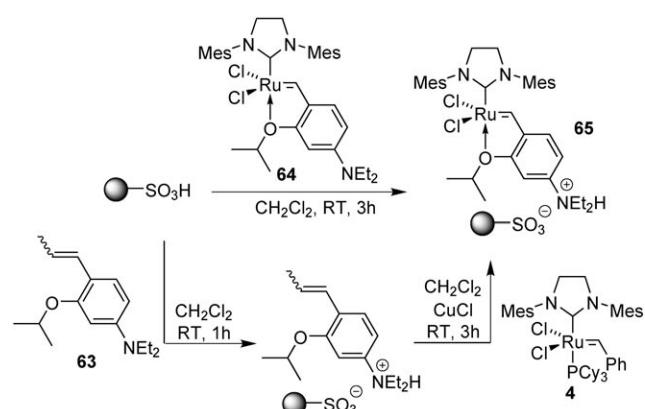
Die ionische Ankergruppe, z.B. eine Sulfonat- oder Ammoniumgruppe, kann entweder für einen Abfangschritt genutzt werden oder aber zur Immobilisierung des Übergangsmetallkomplexes an einem ionischen Harz (durch Ionenaustausch). Ein anschauliches Beispiel ist das polymerverankerte System **65** (Schema 3),^[90a] das entweder durch direkte Im-

Tabelle 7: Katalysatoren mit fluorigen Ankergruppen.

Nr.	Katalysator	Zyklen (Ausb.) ^[a]	Ru-Restgehalt ^[b]
1 ^[85]	 61	20 (94%)	n.b. ^[c]
2 ^[86]	 62	7 (98%)	500 ppm

[a] Ausbeute im letzten effektiven Zyklus. [b] Bestimmt durch ICP-MS.
[c] Nicht bestimmt.

hinaus ohne nennenswerten Verlust an Aktivität 20-mal wiederverwendet werden. Die Rutheniumverunreinigungen wurden in dieser Studie nicht gemessen. Curran und Matsugi^[86] beschrieben kürzlich die Synthese und katalytische Aktivität des „leichten“ fluorierten Hoveyda-Grubbs-Komplexes **62**. Dieser Katalysator (5 Mol-%) war in mehreren RCM- und CM-Reaktionen von terminalen Olefinen in Dichlormethan aktiv und konnte siebenmal wiederverwendet werden. Die Wiedergewinnung gelang durch Festphasenextraktion mit einer fluorinen Phase oder durch Filtration durch

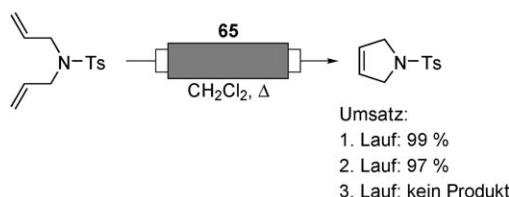


Schema 3. Zwei Ansätze zur Erzeugung des Katalysators **65**.

mobilisierung des inaktiven Hoveyda-Komplexes **64**^[90b] oder indirekt durch Ionenaustausch des Anilinderivats **63** und anschließende Kreuzmetathese in Gegenwart des Katalysators **4** und CuCl erzeugt werden kann.^[91] Das Katalysatorsystem **65** ist hoch aktiv, besonders in Kreuzmetathesen, wo es zur Herstellung einer Steroidvorstufe des Inhibitors der 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 verwendet wurde.^[92] Es katalysierte außerdem RCM-Reaktionen und Enin-Me-

tathesen mit bis zu sechs Zyklen bei relativ geringen Rutheniumverunreinigungen in den Produkten (100 ppm).^[90a]

65 wurde auch unter kontinuierlichem Fluss in einem PASSflow-Reaktor eingesetzt (Schema 4).^[93] In zwei Läufen



Schema 4. RCM in einem katalysatorbeladenen Reaktor mit kontinuierlichem Fluss.

wurden ausgezeichnete Umsätze erzielt, ein dritter RCM-Zyklus ergab jedoch kein Produkt mehr, sodass eine neuere Katalysatorbeladung im Festbett erforderlich war.^[94] Dieser Versuchsaufbau zeichnet sich dadurch aus, dass der Reaktor immer wieder regeneriert werden kann, und zwar einfach durch Waschen mit 1N HCl, H₂O (pH 7) und wasserfreiem Methanol und anschließendes Neubeladen mit dem Rutheniumkomplex **65** (wie oben beschrieben).

5. Metathese in überkritischem Kohlendioxid

Überkritische Flüssigkeiten wie Kohlendioxid (scCO₂) sind insbesondere wegen ihres hohen Lösungsvermögens für Gase interessant.^[95] Ein zusätzlicher Vorzug von überkritischen Flüssigkeiten als Medien für homogene Reaktionen besteht darin, dass teure Übergangsmetallkomplexe leicht zurückgewonnen werden können.

1996 berichteten DeSimone et al., dass [Ru(H₂O)₆](OTs)₂ (Ts = *para*-Toluolsulfonyl) die ROMP von Norbornen in scCO₂ vermittelt,^[96] ohne dass CO₂ an der Reaktion teilnimmt. Das erhaltene Polymer war bezüglich Ausbeute und Eigenschaften mit auf üblichem Wege erzeugten Polymeren vergleichbar. Interessanterweise löste der Zusatz von Methanol den Katalysator vollständig auf und führte zu einer Abnahme des Gehalts an *cis*-Oleingruppen im Polymer von 83 auf 30 %. Ähnliche Ergebnisse erhielten Blanda et al. in der Folge mit dem Grubbs-Katalysator und THF als Cosolvens.^[97]

Fürstner, Leitner et al.^[98] fanden später, dass die Komplexe **1** und **2** sowie die Schrock-Molybdänkomplexe die ROMP von Norbornen und Cycloocten in verdichtetem Kohlendioxid katalysieren. Die Aktivitäten waren höher als bei DeSimone et al. Auch RCM-Reaktionen gelangen in Gegenwart der Katalysatoren **1–3** mit einer Vielzahl von Substraten. Die Rutheniumrestgehalte sowie eine mögliche Zurückgewinnung des Katalysators wurden nicht untersucht.

Bannwarth et al. nutzten kovalent immobilisierte Hoveyda-Katalysatoren für RCM-Reaktionen in scCO₂.^[99] Während sich die nichtimmobilisierten Katalysatoren sehr effizient wiederverwenden ließen, zeigten die immobilisierten Varianten nur mäßig gute Zurückgewinnungseigenschaften.

Dafür wurden mit letzteren deutlich niedrigere Rutheniumrestgehalte erzielt (ca. 20 ppm gegenüber 100 ppm in scCO₂).

Wie in der Fallstudie zu BILN2061 beschrieben wurde (Abschnitt 3.1),^[20] erwies sich der Aufreinigungsprozess mit scCO₂ als sehr erfolgreich bei der Verringerung von Rutheniumrestgehalten,^[41] während die Verwendung von Aktivkohle oder Ruthenium-Abfangreagentien (wasserlöslichen Phosphanen oder Thiolen) ineffizient war oder lange Reaktionszeiten erforderte. Die Extraktion der 5 Mol-% Ruthenium enthaltenden Reaktionsmischung mit scCO₂ ergab nach 30 min das Produkt in 92 % Ausbeute und mit nur 56 ppm Ruthenium.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung von nachhaltigen Prozessen für die Olefinmetathese ist ein wichtiges Forschungsthema, das in den nächsten Jahren sicher weiter an Bedeutung gewinnen wird. Zahlreiche Methoden wurden untersucht: Techniken zum Entfernen von Ruthenium aus dem Produkt, immobilisierte Katalysatoren auf Trägermaterialien wie festen und löslichen Polymeren sowie Verfahren mit fluorigen Phasen, ionischen Flüssigkeiten und überkritischem Kohlendioxid als Reaktionsmedien. Insbesondere für industrielle Anwendungen sehr vielversprechend sind Methoden mit kontinuierlichem Fluss.

Leider wurden nur in relativ wenigen Studien sowohl die Rückgewinnungseigenschaften als auch die Rutheniumrestgehalte bestimmt. Vor allem letztgenannte sind entscheidend für die Entwicklung industrieller Anwendungen der Olefinmetathese. Es wurden mehrere katalytische Systeme gefunden, die sich sehr effizient wiederverwenden lassen (häufig über zehnmal) und nur geringfügig auslaugen (oft mit Rutheniumrestgehalten von nur 10 ppm). Wir stellen außerdem fest, dass aus der Vielzahl von Metathesevarianten vor allem Polymerisationen und Ringschlussmetathesen untersucht wurden, wogegen Kreuzmetathesen, ringöffnende Kreuzmetathesen und Ringumlagerungsreaktionen hinsichtlich Katalysatorrückgewinnung und -wiederverwendung wenig erforscht sind.

Wegen der einfachen Anwendung, ihrer Vielseitigkeit und der Möglichkeit, in wenigen Syntheseschritten zu komplexen Produkten zu gelangen, wird die Olefinmetathese in all ihren Formen auch weiterhin intensiv erforscht werden. Speziell nachhaltigen Varianten wird eine zentrale Rolle zu kommen, da sie einer verstärkten Forderung nach umwelt-schonenden katalytischen Prozessen gerecht werden.

Dieser Aufsatz wäre nicht möglich gewesen ohne den unermüdlichen Einsatz zahlreicher Mitarbeiter, deren Namen im Literaturteil erwähnt sind. H.C. und S.P.N. danken der ICIQ Foundation für finanzielle Unterstützung. S.P.N. hält eine ICREA-Professur. A.K. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ki 397/6-1) und dem Fonds der Chemischen Industrie. Den Solvay Pharmaceutical Research Laboratories wird für Chemikalienspenden gedankt. Die Forschungen von A.K. und K.G. wurden außerdem durch ein gemeinsames Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Pol-

nischen Akademie der Wissenschaften („Synthetische Nutzung von immobilisierten Ruthenium-Carben-Katalysatoren in Durchflussmikroreaktoren“) gefördert (436 POL 113/109/0-1). M.M. dankt dem CNRS und dem Ministère de la Recherche für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 18. Dezember 2006
Online veröffentlicht am 19. Juli 2007

- [1] J. A. Gladysz, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1319–1324.
- [2] a) *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemical IV*, (Hrsg.: H.-U. Blaser, A. Baiker, R. Prins), Elsevier, Amsterdam, **1997**, S. 676; b) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3217–3274.
- [3] Übersichten zu verankerten Reagentien: a) A. G. M. Barrett, B. T. Hopkins, J. Kötberling, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3301–3324; b) J.-i. Yoshida, K. Itami, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3693–3716; c) S. Bhattacharyya, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2004**, *7*, 752–764.
- [4] Übersicht zu trägerfixierten Katalysatoren: a) C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275–3300; b) T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325–3344; c) D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345–3384; d) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385–3466; e) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401–3430.
- [5] Genau genommen wird nicht der Katalysator direkt eingesetzt, sondern sein Ruhekomplex oder ein Präkatalysator. Dies gilt zumindest für die geläufigen Olefinmetathesekatalysatoren.
- [6] Repräsentative Beispiele für die Immobilisierung von Molybdänkomplexen: a) M. R. Buchmeiser, K. Wurst, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11101–11107; b) M. R. Buchmeiser, R. Kroll, K. Wurst, T. Schareina, R. Kempe, C. Eschbaumer, U. S. Schubert, *Macromol. Symp.* **2001**, *164*, 187–196; c) R. Kroll, C. Eschbaumer, U. S. Schubert, M. R. Buchmeiser, K. Wurst, *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 645–653; d) K. C. Hultzsch, J. A. Jernelius, A. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 609–613; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 589–593; e) R. M. Kröll, N. Schuler, S. Lubbad, M. R. Buchmeiser, *Chem. Commun.* **2003**, 2742–2743; f) S. J. Dolman, K. C. Hultzsch, F. Pezet, X. Teng, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10945–10953.
- [7] Übersichten zu Metathesereaktionen: a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; b) *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 1204; c) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740–4782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592–4633; d) S. J. Connolly, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923; e) D. Astruc, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42–56.
- [8] Übersichten zu Anwendungen von Metathesereaktionen: a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198; b) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238; c) M. D. McReynolds, J. M. Dougherty, P. R. Hanson, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239–2258; d) S. T. Diver, A. J. Geissert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382; e) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4490–4527; f) T. J. Donohoe, A. J. Orr, M. Bingham, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2730–2736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2664–2670.
- [9] a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974–3975; b) G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856–9857.
- [10] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041.
- [11] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [12] a) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678; b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250.
- [13] J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799.
- [14] a) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179; b) S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973–9976.
- [15] a) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 832–834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 794–796; b) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2509–2511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403–2405.
- [16] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210–4212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038–4040.
- [17] H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137–4140.
- [18] K. C. Hultzsch, J. A. Jernelius, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 609–613; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 589–593, zit. Lit.
- [19] J. H. Cho, B. M. Kim, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531–533.
- [20] T. Nicola, M. Brenner, K. Donsbach, P. Kreye, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 513–515.
- [21] N. K. Yee, V. Farina, I. N. Houpis, N. Haddad, R. P. Frutos, F. Gallou, X.-j. Wang, X. Wei, R. D. Simpson, X. Feng, V. Fuchs, Y. Xu, J. Tan, L. Zhang, J. Xu, L. L. Smith-Keenan, J. Vitous, M. D. Ridges, E. M. Spinelli, M. Johnson, K. Donsbach, T. Nicola, M. Brenner, E. Winter, P. Kreye, W. Samstag, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7133–7145.
- [22] S. M. Goldup, C. J. Pilkington, A. J. P. White, A. Burton, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6185–6191.
- [23] D. Sémeril, H. Olivier-Bourbigou, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **2002**, 164–167.
- [24] Y. M. Ahn, K.-L. Yang, G. I. Georg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1411–1413.
- [25] Ein Beispiel für chemische Umwandlungen durch direktes Einsetzen von $Pb(OAc)_4$ in Metathesereaktionen: J. Mendez-Andino, L. A. Paquette, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1263–1265.
- [26] Siehe auch: E. P. Balskus, J. Mendez-Andino, R. M. Arbit, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695–6704.
- [27] Übersicht zu den Komplexen **5** und **6**: A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8–23.
- [28] M. Bieniek, R. Bujok, H. Stepowska, A. Jacobi, R. Hagenkötter, D. Arlt, K. Jarzembska, K. Wozniak, K. Grela, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5289–5297.
- [29] J. C. Conrad, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11882–11883.
- [30] K. Grela, M. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963–966.
- [31] A. Michrowska, Ł. Gulański, K. Grela, *Chem. Commun.* **2006**, 841–843.
- [32] C. J. Welch, J. Albaneze-Walker, W. R. Leonard, M. Biba, J. DaSilva, D. Henderson, B. Laing, D. J. Mathre, S. Spencer, X. Bu, T. Wang, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 198–205.
- [33] Diese Methode zur Entfernung von Ruthenium wurde bei der Synthese (durch Kreuzmetathese) des Pheromons des Allesfressenden Blattrollers eingesetzt: R. L. Pederson, I. M. Fellows, T. A. Ung, H. Ishihara, S. P. Hajela, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 728–735.
- [34] M. Westhus, E. Gonthier, D. Brohm, R. Breinbauer, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3141–3142.

- [35] Siehe das technische Datenblatt der Fa. Reaxa Ltd. zur Anwendung von QuadraPure-Harzen: <http://www.reaxa.com/>.
- [36] K. McEleney, D. P. Allen, A. E. Holliday, C. M. Cradden, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2663–2666.
- [37] a) D. Lamarre, P. C. Anderson, M. Bailey, P. Beaulieu, G. Bolger, P. Bonneau, M. Bös, D. R. Cameron, M. Cartier, M. G. Cordingley, A.-M. Faucher, N. Goudreau, S. H. Kawai, G. Kukolj, L. Lagacé, S. R. LaPlante, H. Narjes, M.-A. Poupart, J. Rancourt, R. E. Sentjens, R. St George, B. Simoneau, G. Steinmann, D. Thibeault, Y. S. Tsantrizos, S. M. Weldon, C.-L. Yong, M. Llinás-Brunet, *Nature* **2003**, *426*, 186–190; b) M. Llinás-Brunet, M. D. Bailey, G. Bolger, C. Brochu, A.-M. Faucher, J. M. Ferland, M. Garneau, E. Ghiro, V. Gorys, C. Grand-Maitre, T. Halmos, N. Lapeyre-Paquette, F. Liard, M. Poirier, M. Rheaume, Y. S. Tsantrizos, D. Lamarre, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1605–1608; c) N. Goudreau, C. Brochu, D. R. Cameron, J.-S. Duceppe, A.-M. Faucher, J.-M. Ferland, C. Grand-Maitre, M. Poirier, B. Simoneau, Y. S. Tsantrizos, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6185–6201.
- [38] A. M. Faucher, M. D. Bailey, P. L. Beaulieu, C. Brochu, J. S. Duceppe, J. M. Ferland, E. Ghiro, V. Gorys, T. Halmos, S. H. Kawai, M. Poirier, B. Simoneau, Y. S. Tsantrizos, M. Llinás-Brunet, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901–2904.
- [39] X. Zeng, X. Wei, V. Farina, E. Napolitano, Y. Xu, L. Zhang, N. Haddad, N. K. Yee, N. Grinberg, S. Shen, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8864–8875.
- [40] Boehringer Ingelheim International, WO 2004/089974A1, **2004**.
- [41] F. Gallou, S. Saim, K. J. Koenig, D. Bochniak, S. T. Horhota, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 937–940.
- [42] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co, WO 2006/075021A1, **2006**.
- [43] P. Nieczypor, W. Buchowicz, W. J. N. Meester, F. P. J. T. Rutjes, J. C. Mol, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7103–7105.
- [44] J. O. Krause, S. H. Lubbad, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 875–878.
- [45] L. Yang, M. Mayr, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5761–5770.
- [46] J. O. Krause, O. Nuyken, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 777–784.
- [47] T. S. Halbach, S. Mix, D. Fischer, S. Maeckling, J. O. Krause, C. Sievers, S. Blechert, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4687–4694.
- [48] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *497*, 195–200.
- [49] K. Melis, D. De Vos, P. Jacobs, F. Verpoort, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *169*, 47–56.
- [50] S. C. Schürer, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4062–4065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3898–3901.
- [51] M. Mayr, B. Mayr, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3957–3960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3839–3842.
- [52] Ein Bericht über die sterischen und elektronischen Eigenschaften von NHCs: R. Dorta, D. D. Stevens, N. M. Scott, C. Costabile, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485–2495.
- [53] M. Mayr, D. Wang, R. Kröll, N. Schuler, S. Prühs, A. Fürstner, M. R. Buchmeiser, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 484–492.
- [54] M. Mayr, M. R. Buchmeiser, K. Wurst, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 712–719.
- [55] S. Prühs, C. W. Lehmann, A. Fürstner, *Organometallics* **2004**, *23*, 280–287.
- [56] J. P. Gallivan, J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2577–2580.
- [57] S. H. Hong, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3508–3509.
- [58] M. Süßner, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7045–7048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6885–6888.
- [59] J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4207–4209; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035–4037.
- [60] K. Mennecke, K. Grela, U. Kunz, A. Kirschning, *Synlett* **2005**, 2948–2952.
- [61] PVP wurde bereits als Träger für Palladiumkomplexe verwendet: W. Solodenko, K. Mennecke, C. Vogt, S. Gruhl, A. Kirschning, *Synthesis* **2006**, 1873–1881.
- [62] Dagegen lieferte die Behandlung des Katalysators **39** mit Pyridin ein neues Material, das laut massenspektrometrischer Analyse kein Brom enthält und sich selbst unter Stickstoff bei -20°C rasch zersetzt.
- [63] R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2714–2716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2602–2604.
- [64] a) A. Fürstner, M. Picquet, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **1998**, 1315–1316; b) A. Fürstner, M. Libl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847–1857.
- [65] M. Ahmed, A. M. G. Barrett, D. C. Braddock, S. M. Cramp, P. A. Procopiou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8657–8662.
- [66] a) L. Jafarpour, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4075–4078; b) L. Jafarpour, M.-P. Heck, C. Baylon, H. M. Lee, C. Mioskowski, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, *21*, 671–679.
- [67] S. Rndl, N. Buschmann, S. J. Conn, S. Blechert, *Synlett* **2001**, *10*, 1547–1550.
- [68] J. S. Kingsbury, S. B. Garber, J. M. Giftos, B. L. Gray, M. M. Okamoto, R. A. Farrer, J. T. Fourkas, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4381–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4251–4256.
- [69] J. Dowden, J. Savovic, *Chem. Commun.* **2001**, 146–147.
- [70] S. J. Conn, S. Blechert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1873–1876.
- [71] K. Grela, M. Tryznowski, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9055–9059.
- [72] B. S. Lee, S. K. Namgoong, S.-G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4501–4503.
- [73] Q. Yao, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4060–4062; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3896–3898.
- [74] Q. Yao, A. R. Motta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2447–2451.
- [75] S. J. Conn, A. M. Dunne, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3989–3993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835–3838.
- [76] S. Varay, R. Lazaro, J. Martinez, F. Lamaty, *Organometallics* **2003**, *22*, 2426–2435.
- [77] Y. Chauvin, H. Olivier-Bourbigou, *Chemtech* **1995**, 26–30.
- [78] R. C. Buijsman, E. van Vuuren, J. G. Sterrenburg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3785–3787.
- [79] K. G. Mayo, E. H. Nearhoof, J. J. Kiddle, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1567–1570.
- [80] S. Csihony, C. Fischmeister, C. Bruneau, I. Horvath, P. H. Dixneuf, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1667–1670.
- [81] a) N. Audic, H. Clavier, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9248–9249; b) H. Clavier, N. Audic, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *Chem. Commun.* **2004**, 2282–2283; c) H. Clavier, N. Audic, M. Mauduit, J.-C. Guillemin, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3585–3599.
- [82] a) Q. Yao, Y. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4060–4062; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3395–3398; b) Q. Yao, M. Sheets, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3577–3584.
- [83] a) Ł. Gułajski, A. Michrowska, R. Bujok, K. Grela, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *254*, 118–123; b) A. Michrowska, Ł. Gułajski, Z. Kaczmarska, K. Mennecke, A. Kirschning, K. Grela, *Green Chem.* **2006**, *8*, 685–688.
- [84] D. Rix, H. Clavier, Y. Coutard, Ł. Gułajski, K. Grela, M. Mauduit, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5397–5406.
- [85] Q. Yao, Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 74–75.

- [86] M. Matsugi, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1636–1642.
- [87] Eine ausgezeichnete Übersicht über Strategien zur nichtkovalenten Immobilisierung von Katalysatoren: J. Horn, F. Michalek, C. C. Tzschucke, W. Bannwarth, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *242*, 43–77.
- [88] K. U. Schöning, N. End, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *242*, 241–273; K. U. Schöning, N. End, *Top. Curr. Chem.* **2004**, *242*, 273–319.
- [89] H.-U. Blaser, *Chem. Commun.* **2003**, 293–296, zit. Lit.
- [90] a) A. Kirschning, K. Mennecke, U. Kunz, A. Michrowska, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13261–13267; b) Ł. Gulański, A. Michrowska, R. Bujok, K. Grela, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *254*, 118–123.
- [91] CuCl treibt die Reaktion zum vollständigen Umsatz, indem es den Phosphanliganden abfängt (und dabei einen intermediären 14-Elektronen-Komplex erzeugt).^[13,14]
- [92] Bemerkenswerterweise war der Grubbs-Komplex **4** in dieser speziellen Kreuzmetathese nicht effizienter als **65**: A. Kirschning, U. Harmrolfs, K. Mennecke, J. Messinger, U. Schön, K. Grela, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [93] a) A. Kirschning, G. Jas, U. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708–5723; b) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990.
- [94] a) A. Kirschning, C. Altwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, U. Hoffmann, H. Schönfeld, W. Solodenko, U. Kunz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4118–4120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3995–3998; b) U. Kunz, A. Kirschning, C. Altwicker, W. Solodenko, *J. Chromatogr. A* **2003**, *1006*, 241–249; c) W. Solodenko, H. Wen, S. Leue, F. Stuhlmann, G. Sourkouni-Argirusi, G. Jas, H. Schönfeld, U. Kunz, A. Kirschning, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3601–3610; d) U. Kunz, H. Schönfeld, W. Solodenko, G. Jas, A. Kirschning, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8458–8467.
- [95] a) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 475–493; b) D. Prajapati, M. Gohain, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 815–833.
- [96] a) C. D. Mistele, H. H. Thorp, J. M. DeSimone, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem. A* **1996**, *33*, 953–960; b) J. G. Hamilton, J. J. Rooney, J. M. DeSimone, C. D. Mistele, *Macromolecules* **1998**, *31*, 4387–4389.
- [97] X. Hu, M. T. Blanda, S. R. Venumbaka, P. E. Cassidy, *Polym. Adv. Technol.* **2005**, *16*, 146–149.
- [98] a) A. Fürstner, D. Koch, K. Langemann, W. Leitner, C. Six, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2562–2565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2466–2469; b) A. Fürstner, L. Ackermann, K. Beck, H. Hiro, D. Koch, K. Langemann, M. Liebl, C. Six, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9000–9006.
- [99] F. Michalek, D. Mägde, J. Rühe, W. Bannwarth, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 577–581.
- [100] Ergänzung bei der Korrektur: Vor kurzem wurde eine andere interessante Methode zur leichten Entfernung von Ruthenium aus Methatesreaktionen mithilfe eines polaren Isocyanids vorgestellt: B. R. Galan, K. P. Kalbarczyk, S. Szczepankiewicz, J. B. Keister, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203–1206.
- [101] Ergänzung bei der Korrektur: Wird **37** in Dichlormethan verwendet, ist die Entfernung von Ruthenium-Nebenprodukten aus Produkten der Olefinmethatose durch einfache wässrige Extraktion möglich: S. H. Hong, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1955–1957.
- [102] Ergänzung bei der Korrektur: ein aktueller Versuch zur Lösung dieses allgemeinen Problems: D. Rix, F. Caijo, I. Laurent, Ł. Gulański, K. Grela, M. Mauduit, *Chem. Commun.* **2007**, DOI: 10.1039/b705451c.