

Hochdurchsatz-Screening von Katalysatoren durch Integration von Reaktion und Analyse**

Oliver Trapp,* Sven K. Weber, Sabrina Bauch und Werner Hofstadt

Der Süd-Chemie zum 150-jährigen Firmenjubiläum gewidmet

Die Entdeckung neuartiger Katalysatoren ist sowohl für nachhaltige chemische Verfahren bei industriellen Anwendungen als auch zur Erweiterung des Spektrums von Synthesemethoden und Techniken in der Forschung von großer Bedeutung. Die Voraussetzung für ein zielgerichtetes Katalysatordesign ist das Verständnis, wie die Kinetik, z.B. die Aktivierungsparameter, durch Strukturparameter im Katalysemechanismus bestimmt wird.^[1] Umfassende experimentelle kinetische Daten für eine Vielzahl von Substraten sind notwendig, um geschwindigkeitsbestimmende Elementarschritte zu identifizieren und Modelle aufzustellen. Mikrofluidik-Chips, die Synthese und Analyse integrieren,^[2-5] repräsentieren einen vielversprechenden Ansatz für parallelisierte Hochdurchsatzmessungen der Reaktionskinetik von Katalysatoren mit äußerst geringem Materialverbrauch.^[6] Eine einzigartige Technik zur Untersuchung der konfigurativen Stabilität chiraler Verbindungen ist die dynamische Chromatographie,^[7] die Umsetzung und Analyse unter präzise kontrollierten Bedingungen vereinigt. Kürzlich haben wir eine Gleichung hergeleitet,^[8] die direkt die Geschwindigkeitskonstanten von Reaktionen 1. Ordnung in solchen Experimenten liefert.

Übliche (Mikro-)Reaktoren, bei denen Reaktion, Trennung und Umsatzbestimmung nacheinander erfolgen, sind auf die Untersuchung einzelner Reaktionen beschränkt, da Konkurrenzreaktionen zu undefinierbaren Kinetiken führen würden. Hier zeigen wir anhand von Hydrierungen mit hoch aktiven Palladiumnanopartikeln und der Ringschlussmetathese mit einem Grubbs-Katalysator der 2. Generation, dass die synchrone Kombination von Katalyse und Trennung effiziente Hochdurchsatzmessungen von Geschwindigkeitskonstanten (hier 147 Reaktionen pro Stunde) für Reaktan-

tenbibliotheken ermöglicht. Die katalytischen Systeme für diese Mehrphasenreaktionen (gasförmig-flüssig-fest) wurden durch Einbettung des Katalysators in eine Polysiloxanmatrix hergestellt, die gleichzeitig als Lösungsmittel und selektive stationäre Phase fungiert. Dieses System kann auch für Reaktionssequenzen oder für die präparative Synthese der entsprechenden Zielverbindungen eingesetzt werden.

Üblicherweise sind katalytische Mehrphasensysteme, die eine außerordentliche Bedeutung bei industriellen Prozessen haben, schwierig zu untersuchen, da die Wechselwirkung des Reaktanten mit dem Katalysator durch den Stoffaustausch zwischen den Phasen kontrolliert wird. Daher setzt sich die gemessene Geschwindigkeitskonstante aus der eigentlichen Geschwindigkeitskonstante und Diffusionsbeiträgen zusammen. Um diesen Effekt zu verringern, muss die Grenzfläche vergrößert werden. Mikrostrukturierte Reaktionssysteme haben eine große spezifische Grenzfläche pro Volumen, die nur vom Radius des Reaktionskanals abhängt: So liegt für Kapillaren mit einem Innendurchmesser zwischen 250 und 100 µm die spezifische Grenzfläche pro Volumen bei 16000 bis 40000 m² m⁻³. Aus diesem Grund revolutionieren Mikrofluidik-Systeme zurzeit die chemische Synthese.^[9-13] Physikalische Prozesse können leichter kontrolliert werden, es werden nur minimale Probenmengen benötigt, und die Detektion ist integriert.^[14] Dennoch verbleiben viele Herausforderungen,^[15] sei es das Mischen, da Diffusionsvorgänge erheblich zu den Geschwindigkeitskonstanten beitragen, oder die mangelnde Kompatibilität mit Standard-Analytikinstrumenten und die Kopplung mit einem Massenspektrometer, um nur einige zu nennen.

Unser Konzept vereinigt Synthese und Analyse durch die Kombination von katalytischer Aktivität und Trennungsselektivität in der polymeren stationären Phase einer chromatographischen Trennkapillare. Mithilfe dieser Strategie gelingt es, die Selektivitäten und die Kontaktzeiten der Analyten mit dem Katalysator vorzugeben. Während überlappende Peakprofile und Plateaubildung bei chromatographischen Trennungen früher als glücklicher Zufall^[16-18] oder störender Nebeneffekt betrachtet wurden,^[19,20] nutzen wir diese Informationen nun, um Reaktionskinetiken für eine Vielzahl von Substraten zu ermitteln.

Um diese Strategie zu verwirklichen, richteten wir unser Augenmerk auf die katalytische Hydrierung mit Palladiumnanopartikeln, die von einer inerten Polysiloxanmatrix stabilisiert werden und daher keine störende Schutzhülle (z.B. Tetraalkylammoniumsalze) benötigen.^[21] Zu diesem Zweck synthetisierten wir ein Methylvinylsiloxan-Dimethylsiloxan-Copolymer (4.5 % Si(O)CH₃(CH=CH₂)-Gruppen), um die

[*] Dr. O. Trapp, S. K. Weber, S. Bauch, W. Hofstadt
Abteilung für Heterogene Katalyse
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2995
E-Mail: trapp@mpi-muelheim.mpg.de
Homepage: http://www.mpi-muelheim.mpg.de/kofo/institut/arbeitsbereiche/trapp/trapp_d.html

[**] Wir danken für die großzügige finanzielle Unterstützung durch das MPI für Kohlenforschung, die DFG (Emmy Noether Programm (TR 542/3) und das Cusanuswerk (Stipendium für S.K.W.). Wir danken H. J. Bongard, A. Dreier, B. Sliethoff und Dr. B. Tesche für REM-, SEM- und EDX-Messungen.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Palladiumionen an die Vinylgruppen des Polymers zu koordinieren. Zu dieser Mischung wurde ein Hydridomethylsiloxan-Dimethylsiloxan-Copolymer (25.7% $\text{Si}(\text{O})\text{CH}_3(\text{H})$ -Gruppen) gegeben, um einerseits Pd^{2+} zu Pd^0 zu reduzieren und andererseits die beiden Copolymeren durch eine palladiumkatalysierte Hydrosilylierung zu einer stabilen Matrix zu vernetzen (Abbildung 1).

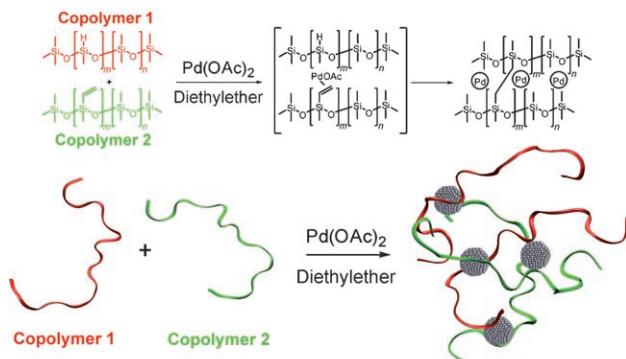


Abbildung 1. Synthese in Polysiloxan eingebetteter, hoch aktiver Palladiumnanopartikel.

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen bestätigten, dass der Anteil an $\text{Si}(\text{O})\text{CH}_3(\text{H})$ -Gruppen auf 2.6% sinkt (anfänglich 16.1% in der Mischung der beiden Polymere). Die Palladiumnanopartikel sind sphärisch und kristallin mit einer engen Größenverteilung von $3.2 \text{ nm} \pm 0.7 \text{ nm}$ (bestimmt mit TEM; siehe die Hintergrundinformationen). Überraschenderweise wird die Morphologie der Palladiumnanopartikel durch das Verhältnis der Polysiloxane beeinflusst. Die TEM-Aufnahmen zeigen, dass die Behandlung mit Wasserstoff bei $180\text{--}200^\circ\text{C}$ zu größeren ($3.6 \text{ nm} \pm 1.6 \text{ nm}$) und amorphen Nanopartikel führt (siehe die Hintergrundinformationen). Mit den erhaltenen braun-grauen viskosen Polymeren werden die Innenwände der Quarzglaskapillaren beschichtet. Die Kapillaren werden dann mit 0.5 K min^{-1} auf 180°C geheizt, um das Polymer permanent anzubinden. Die REM-Aufnahme und die Pd- und Si-Muster im EDX zeigen die Kapillare mit der Palladium-Polysiloxan-Beschichtung (Abbildung 2). Die Palladiumbeladung ist mit $0.73 \times 10^{-12} \text{ mol}$ pro cm Kapillare extrem gering; das entspricht ungefähr

27 Milliarden Nanopartikeln aus 1600 bis 1700 Palladiumatomen pro cm.

Für Katalyseexperimente wurde diese mit Palladiumnanopartikeln beladene Mikrokapillare zwischen eine Vortrennsäule (1 m) und eine Trennsäule (25 m) gekoppelt. Die Vortrennsäule dient zum einen der thermischen Äquilibrierung der Reaktanten und zum anderen der Auftrennung der Reaktanten der injizierten Substanzbibliotheken, sodass keine Konkurrenzreaktionen stattfinden können und Hochdurchsatz-Kinetikmessungen möglich werden. Als reaktives Trägergas wurde Wasserstoff verwendet. Reaktanten und Produkte wurden mit einem Flammenionisationsdetektor (FID) quantifiziert und massenspektrometrisch identifiziert. Substanzbibliotheken aus 22 ungesättigten (Alkene, Alkine, aromatische Kohlenwasserstoffe) und funktionalisierten Verbindungen (Nitroverbindungen, Aldehyde, Ketone) wurden zur Untersuchung der Chemoselektivität gleichzeitig auf diese Säulenordnung injiziert. Dabei wurden die Temperatur und der Trägergasfluss variiert, um verschiedene Reaktionszeiten einzustellen und temperaturabhängige kinetische Daten zu ermitteln. Wir beobachteten mit Palladiumnanopartikel-Kapillaren von nur 5 cm Länge bei niedrigen Temperaturen (60°C) außerordentlich schnelle Hydrierungen mit kompletten Umsätzen. Um unvollständige Umsätze für die kinetischen Messungen zu erzielen, wurden alle Experimente mit einer auf 2 cm verkürzten Kapillare bei Reaktionszeiten zwischen 20 ms und 1 s ausgeführt (Abbildung 2, Tabelle 1). Für einige Substanzen, z.B. *trans*-Zimtsäurealdehyd, Methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat, Dimethylacetyldicarboxylat und Styrol, wurden mit hoch aktiven Palladiumnanopartikeln immer noch Umsätze von 100% erreicht.

Aus temperatur- und flussabhängigen Umsatzmessungen für jede Substanz erhielten wir Datensätze, auf die wir ein kinetisches Modell auf der Grundlage eines Langmuir-Hinshelwood-Mechanismus^[22] anwendeten, um die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k und die Aktivierungsparameter (Gibbssche freie Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger , Aktivierungsenthalpie ΔH^\ddagger und Aktivierungsentropie ΔS^\ddagger) zu ermitteln. Eine sehr gute Übereinstimmung wurde mit einer Reaktionskinetik 1. Ordnung bezüglich der Substrate erzielt.

Die hohe Aktivität der Palladiumnanopartikel wird durch die Aktivierungsparameter bestätigt, die niedrige Aktivierungsenthalpien ΔH^\ddagger und negative Aktivierungsentropien

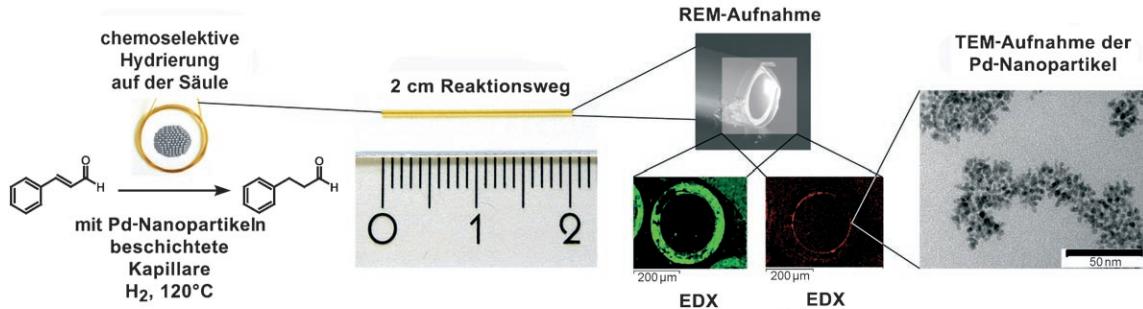


Abbildung 2. Hydrierung mit hoch aktiven Palladiumnanopartikeln auf einer Säule. Als Reaktor diente eine 2 cm lange Kapillare, die mit in einer Polysiloxanmatrix stabilisierten Palladiumnanopartikeln beschichtet ist. REM- und EDX-Messungen (16 h Messzeit) für Si und Pd zeigen die gleichmäßige Beschichtung der Quarzglas-Mikrokapillare (Innendurchmesser 250 μm , Filmdicke 0.25 μm).

Tabelle 1: Ergebnisse von Hydrierungen mit hoch aktiven Palladiumnanopartikeln auf einer Säule.

Substrat	Produkt	$k^{[a]}$ [s ⁻¹]	$\Delta G^{\ddagger b}$ [kJ mol ⁻¹]	ΔH^{\ddagger} [kJ mol ⁻¹]	ΔS^{\ddagger} [J K ⁻¹ mol ⁻¹]	$r^{[c]}$ (s)
		194	67.8	30.1 ± 0.5	-126 ± 3	0.997 (0.057)
		42	70.4	25.2 ± 0.5	-152 ± 4	0.996 (0.052)
		36	71.4	27.2 ± 0.7	-148 ± 6	0.996 (0.046)
		4	82.3	56.0 ± 1.0	-94 ± 2	0.998 (0.020)
		44	73.4	37.5 ± 0.6	-121 ± 3	0.999 (0.025)
		23	75.3	38.3 ± 1.5	-124 ± 7	0.985 (0.116)

[a] Geschwindigkeitskonstanten bei 120 °C. [b] Gibbssche freie Aktivierungsenergie ΔG^{\ddagger} bei 25 °C.
[c] Korrelationsfaktor r und Standardabweichungen s der linearen Regression der Eyring-Auftragung.

ΔS^{\ddagger} aufweisen, was auf einen geordneten Übergangszustand hindeutet. Die Vorteile dieses Versuchsaufbaus liegen in der präzisen Temperaturkontrolle und in der Möglichkeit, Diffusionsprozesse zu quantifizieren und diese durch die Auswahl des Polysiloxans im Experiment zu kontrollieren. Da wir simultan große Substanzbibliotheken (22 verschiedene Reaktanten, siehe die Hintergrundinformationen) auf die Säulenanordnung injizierten, konnten 5880 Reaktionen innerhalb von 40 Stunden experimentell untersucht werden. Die Ermittlung eines kompletten Satzes von Aktivierungsparametern dauert somit im Durchschnitt weniger als 2 Stunden (siehe die Hintergrundinformationen). Dieser Durchsatz ermöglichte uns ein Screening von 40 systematisch variierten Palladiumnanopartikelproben und eine Korrelation der Gibbsschen freien Aktivierungsenergien ΔG^{\ddagger} mit der Partikelstruktur. Die höchste Aktivität wurde für amorphe Nanopartikel ermittelt, die durch stark vernetzte Polysiloxane einer stöchiometrischen Mischung der beiden Copolymeren stabilisiert wurden.

Eine präparative Hydrierung gelang uns durch die kontinuierliche Injektion einzelner Reaktanten, z.B. Cyclohex-2-enon, auf diese Säulen mit Durchsätzen von 20 mg h⁻¹ (siehe die Hintergrundinformationen).

Um die Allgemeingültigkeit des hier vorgestellten Ansatzes und die Bandbreite der Reaktionskinetiken, die bestimmt werden können, zu demonstrieren, untersuchten wir Ringschlussmetathesen (RCM) mit einem Grubbs-Katalysator der 2. Generation.^[23,24] Dazu wurde der Katalysator in Dimethylpolysiloxan (GE SE 30) gelöst, und unter striktem Sauerstoffausschluss wurden Mikrokappillaren (10 m) mit einer Filmdicke von 1 µm hergestellt. Die Katalysatorbeladung beträgt nur 1.6 µg (1.9 × 10⁻⁹ mol) pro Meter Kapillare.

Katalyseexperimente wurden durch Kopplung dieser Säule mit einer Vortrennsäule (1 m) mit Helium als inertem Trägergas durchgeführt. Die eluierten Verbindungen wurden mit FID und MS quantifiziert und identifiziert (Abbildung 3).

Für die Ringschlussmetathese injizierten wir 12 verschiedene Substanzen auf die katalytisch aktive Trennsäule. In diesen Experimenten erhielten wir Elutionsprofile, die sich durch eine Plateaubildung zwischen Reaktant und Produkt auszeichneten (siehe Abbildung 3 und die Hintergrundinformationen). Diese Elutionsprofile wurden mithilfe der allgemeinen Gleichung in Lit. [8] („unified equation“) analysiert (siehe auch die Hintergrundinformationen), um die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten zu ermitteln (Tabelle 2). Die Dissoziation und chromatographische Abtrennung des Tricyclohexylphosphan-Liganden (PCy₃) wurde nicht beobachtet, was dadurch erklärt werden kann, dass der Phosphanligand in dem Polysiloxan gelöst wird und den Komplex nach der Reaktion stabilisiert.^[25] Es ist bemerkenswert, dass der Katalysator über einen breiten Temperaturbereich (bis

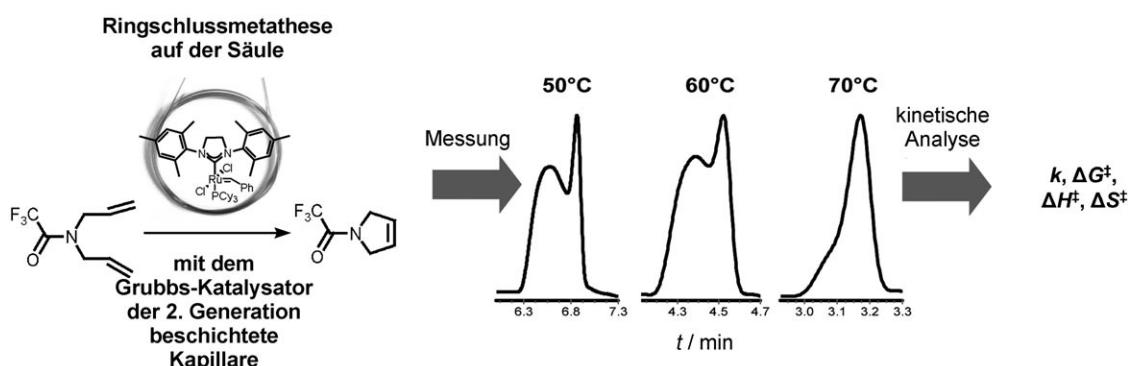


Abbildung 3. Ringschlussmetathese mit einem Grubbs-Katalysator der 2. Generation auf einer Säule. In diesen Experimenten sind katalytische Aktivität und Trennung in einer 10 m langen Kapillare vereinigt, indem der Katalysator in der stationären Phase gelöst wird. Die Elutionsprofile (Mitte) zeigen ein deutliches Umsetzungsprofil von Reaktant zu Produkt. Die kinetischen Analysen wurden mit der allgemeinen Gleichung in Lit. [8] durchgeführt.

Tabelle 2: Ergebnisse von Ringschlussmetathesen auf einer Säule.

Substrat	Produkt	T [°C]	U ^[a] [%]	k ^[b] [10 ⁻³ s ⁻¹]	ΔG [‡] [kJ mol ⁻¹]
		110.0	39.0	2.2	114.1
		150.0	97.3	3.4	124.9
		50.0	62.5	8.6	89.8
		120.0	59.5	7.7	113.1
		90.0	51.0	4.9	105.6

[a] Umsatz U. [b] Geschwindigkeitskonstante k. Bedingungen: 10 m Quarzglaskapillare (Innendurchmesser 250 μm, Filmdicke 1 μm), Helium als inertes Trägergas.

150 °C) ohne detektierbare Verminderung der Aktivität oder Auswaschen von der Säule stabil war.

Aktivierungsparameter wurden durch temperaturabhängige Messungen ermittelt (z.B. für *N,N*-Diallyltrifluoracetamid: $ΔG^‡(298\text{ K}) = 84.1\text{ kJ mol}^{-1}$, $ΔH^‡ = (15.5 \pm 0.9)\text{ kJ mol}^{-1}$, $ΔS^‡ = (-230 \pm 8)\text{ JK}^{-1}\text{ mol}^{-1}$). Diese Parameter stützen erst kürzlich beschriebene Resultate,^[26] die in theoretischen Untersuchungen zur Aufklärung der hohen Aktivität des Grubbs-Katalysators der 2. Generation erhalten wurden. Auch in diesen Experimenten erzielten wir durch die simultane Injektion von Substanzbibliotheken außergewöhnlich hohe Durchsätze bei der Ermittlung von Geschwindigkeitskonstanten (36 Geschwindigkeitskonstanten pro Stunde). Bezuglich der Polarität entspricht das eingesetzte Dimethylpolysiloxan einem unpolaren Lösungsmittel. Eine Feinabstimmung der Polarität der stationären Phase mithilfe von funktionellen Gruppen ermöglicht Studien zu Lösungsmittelleffekten in kontinuierlichen Polaritätsstufen.

Da die katalytisch aktiven Trennkapillaren einfach herzustellen und zu handhaben sind, setzten wir sie auch in

einem Modellsystem für eine zweistufige Reaktionssequenz ein. Hierzu koppelten wir eine 80 cm lange Säule, die mit dem Grubbs-Katalysator der 2. Generation beschichtet war, mit einer Palladiumnanopartikel-Säule und einer Trennsäule für die Produktanalyse (Abbildung 4). Als Trägergas verwendeten wir Wasserstoff, aber das Experiment konnte auch mit Helium als Trägergas in der ersten Säule und mit Wasserstoff in der zweiten Säule ausgeführt werden. Wir konnten zeigen, dass die Metathese von *N,N*-Diallyltrifluoracetamid mit anschließender Hydrierung binnen weniger als 6 min eine Gesamtausbeute von 49% liefert (siehe Abbildung 4 und die Hintergrundinformationen).

Die hier vorgestellte Strategie kann allgemein auch für andere katalytische Prozesse genutzt werden, um Katalysatoren und Materialien umfangreich kinetisch zu charakterisieren. Des Weiteren könnten die katalytischen Kapillaren in selektiven Transformationen sowie in der Strukturaufklärung Anwendung finden. Für eine präparative Maßstabsvergrößerung ist nur ein Block von Reaktorkapillaren nötig, um die Produktivität zu erhöhen. Die Abtrennung des Katalysators vom Produkt, die normalerweise ein Problem für die homogene Katalyse oder Katalyse mit Nanopartikeln darstellt, ist in diesem Ansatz ähnlich einfach wie in der heterogenen Katalyse.

Die Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, welche Entwicklung das chemische Handwerkszeug genommen hat – von Kolben und Bechergläsern hin zu Mikroreaktoren mit hoch selektiven Katalysatoren sowie integrierter Trenntechnik. Diese Reaktoren imitieren biologische Systeme, in denen Reaktionen effizient an kleinsten Grenzflächen unter kontinuierlichem Fluss stattfinden. Folglich kann die Entwicklung von miniaturisierten Fabriken für die Produktion von Feinchemikalien als ein natürlicher Schritt hin zu einer besseren Energienutzung und Umweltverträglichkeit betrachtet werden.

Eingegangen am 26. März 2007,
veränderte Fassung am 21. Mai 2007
Online veröffentlicht am 31. Juli 2007

Stichwörter: Homogene Katalyse · Hydrierungen · Mehrphasenreaktionen · Metathese · Nanopartikel

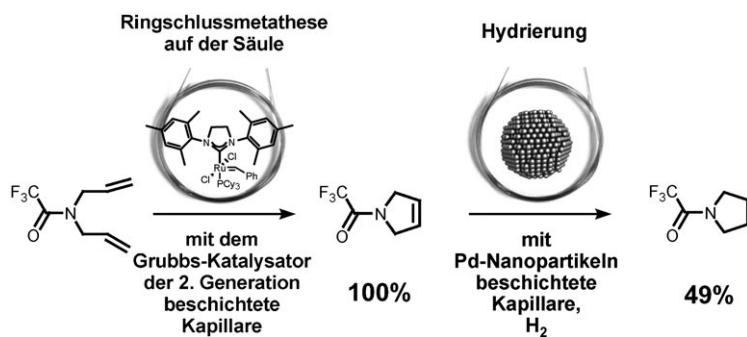


Abbildung 4. Modularer Aufbau einer zweistufigen Reaktionssequenz auf zwei Säulen. *N*-Trifluoracetylpyrrolidin wurde beim Durchgang durch eine 80 cm lange Metathesessäule und eine 10 cm lange Hydriersäule mit Palladiumnanopartikeln mit H₂ als reaktivem Trägergas innerhalb von 6 min synthetisiert.

- [1] C. T. Campbell, *Nature* **2004**, *432*, 282–283.
- [2] J. Knight, *Nature* **2002**, *418*, 474–475.
- [3] D. Janasek, J. Franzke, A. Manz, *Nature* **2006**, *442*, 374–380.
- [4] D. Belder, M. Ludwig, L.-W. Wang, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2523–2526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2463–2466.
- [5] S. J. Haswell, *Nature* **2006**, *441*, 705.
- [6] S. J. Haswell, P. Watts, *Green Chem.* **2003**, *5*, 240–249.
- [7] O. Trapp, G. Schoetz, V. Schurig, *Chirality* **2001**, *13*, 403–414.
- [8] O. Trapp, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 189–198.
- [9] C. de Bellefon, N. Tanchoux, S. Caravieilhes, P. Grenouillet, V. Hessel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3584–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3442–3445.

[10] J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science* **2004**, *304*, 1305–1308.

[11] P. Watts, S. J. Haswell, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 235–246.

[12] Y. Uozumi, Y. M. A. Yamada, T. Beppu, N. Fukuyama, M. Ueno, T. Kitamori, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15994–15995.

[13] *Micro Instrumentation* (Hrsg.: M. V. Koch, K. M. Van den Busche, R. W. Chrisman), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

[14] A. J. deMello, *Nature* **2006**, *442*, 394–402.

[15] G. M. Whitesides, *Nature* **2006**, *442*, 368–373.

[16] E. Gil-Av, Y. Herzberg-Minzly, *Chem. Commun.* **1961**, 316.

[17] R. Thede, E. Below, D. Haberland, S. H. Langer, *Chromatographia* **1997**, *45*, 149–154.

[18] N. A. Katsanos, R. Thede, F. Roubani-Kalantzopoulou, *J. Chromatogr. A* **1998**, *795*, 133–184.

[19] T. D. Vu, A. Seidel-Morgenstern, S. Grüner, A. Kienle, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 9565–9574.

[20] D. W. Bassett, H. W. Habgood, *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 769–773.

[21] M. T. Reetz, W. Helbig, S. A. Quaiser, U. Stimming, N. Breuer, R. Vogel, *Science* **1995**, *267*, 367–369.

[22] A. Schmidt, R. Schomäcker, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, *46*, 1677–1681.

[23] R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.

[24] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.

[25] M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.

[26] B. F. Straub, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6129–6132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5974–5978.