

Wässrige Olefinmetathese

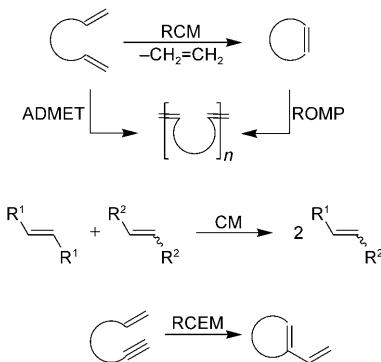
Daniel Burtscher und Karol Grela*

Homogene Katalyse · Nachhaltige Chemie ·
Olefinmetathese · Ruthenium · Wässrige Medien

Einer verbreiteten Meinung nach gelten Sauerstoff und Wasser als „natürliche Feinde“ metallorganischer Reaktionen, die demzufolge strengstens aus den Reaktionssystemen auszuschließen sind. Dies ist begründet durch die hochreaktiven nucleophilen Metallalkylidene, die früher in der katalytischen Olefinmetathese verwendet wurden. Der hohen Stabilität der von Grubbs eingeführten Ruthenium-Carben-Komplexe ist es jedoch zu verdanken, dass Metathesen in Wasser inzwischen realisiert werden konnten.

1. Einleitung

Olefinmetathesen (Schema 1) sind leistungsfähige Reaktionen zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen^[1] und gehören heute zum Standardrepertoire der organischen Synthese. Wie viele andere metallorganische Reaktionen wird die Olefinmetathese gewöhnlich in wasserfreien, entgasten organischen Lösungsmitteln ausgeführt, um eine Desaktivierung des Katalysators durch Sauerstoff und



Schema 1. Varianten der Olefinmetathese. RCM = Ringschlussmetathese, ADMET = Metathese acyclischer Diene, ROMP = Ringöffnungsmetathesepolymerisation, CM = Kreuzmetathese, RCEM = Ringschluss-Eninmetathese.

Luftfeuchtigkeit zu vermeiden.^[1] Aus Umweltgründen rückt jedoch die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel immer mehr in das Zentrum des Interesses.^[2,3] Darüber hinaus kann es für biologische Anwendungen wichtig sein, Metathesen in Wasser auszuführen.

2. Erste wässrige Systeme

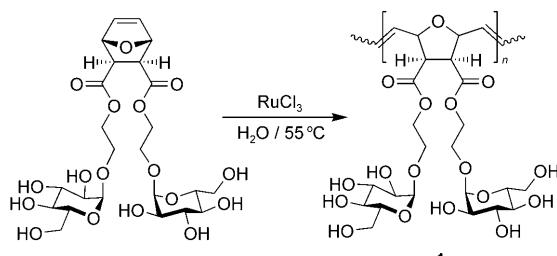
Erste Versuche einer Metathese in Wasser wurden bei Studien zur Ringöffnungspolymerisation (ROMP) von 7-Oxanorbornenen mit Metallsalzen der Gruppe VII wie RuCl₃(Hydrat) oder OsCl₃(Hydrat) unternommen, die in organischen Lösungsmitteln mit langen Initiationszeiten abläuft.^[4] In Versuchen, die Initiationszeit zu verkürzen, beobachteten Grubbs et al., dass ein starker Wasserausschluss eine andere Wirkung hatte als angenommen wurde: Statt die Initiationszeit zu verlängern, fungierte Wasser als Cokatalysator und verkürzte die Initiationszeit drastisch. Weitere Studien ergaben, dass in Wasser als alleinigem Lösungsmittel das Molekulargewicht der Polymerisationsprodukte um den Faktor vier höher war und der PDI-Wert auf 1.2 sank.^[5] Die gleichen Trends wurden mit [Ru(OTs)₂(H₂O)₆] (Ts = *p*-Toluolsulfonyl) als Katalysator beobachtet, wobei außerdem auch Carboximid-funktionalisierte 7-Oxanorbornene als Monomere eingesetzt werden konnten.^[6] Die Leistungsfähigkeit dieser einfachen Methode belegten Kiessling et al., die eine Reihe von Neoglycopolymeren (z.B. **1**, Schema 2) mithilfe von RuCl₃(Hydrat) in wässriger Lösung herstellten. Diese mehrwertigen Kohlenhydrate wirken als Liganden des Mannose/Glucose-bindenden Proteins Concanavalin A.^[7]

3. Verwendung von wasserunlöslichen Katalysatoren in wässrigen Medien

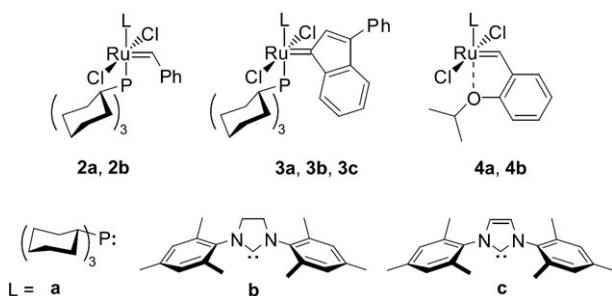
Die Entwicklung wohldefinierter Ruthenium-Katalysatoren^[8] wie **2–4** (Schema 3)^[9] hat der Metatheseschemie zu einer weiten Verbreitung in der organischen Synthese ver-

[*] Dr. D. Burtscher, Prof. Dr. K. Grela
Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences
Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw (Poland)
Fax: (+48) 22-632-6681
E-Mail: klgrela@gmail.com
Homepage: <http://www.karolgrela.eu/>
Prof. Dr. K. Grela
Department of Chemistry, Warsaw University
Pasteura 1, 02-093 Warsaw (Poland)

Olefinmetathese



Schema 2. Synthese eines Neoglycopolymers in Wasser nach Kiessling et al.^[7]



Schema 3. Auswahl kommerziell erhältlicher Ruthenium-Olefinmetathesekatalysatoren.

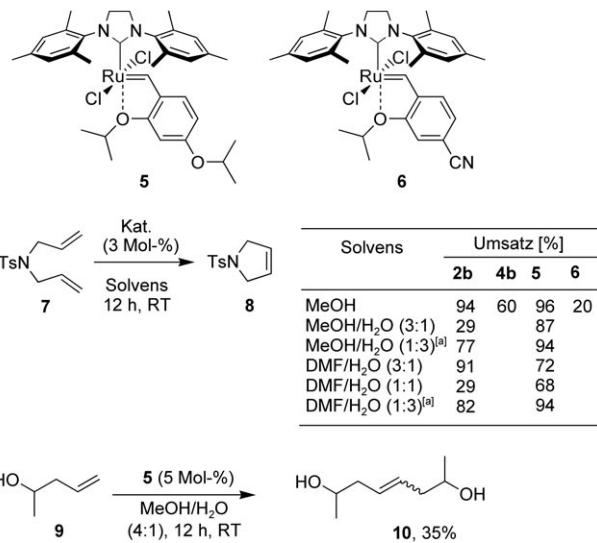
holfen.^[1] Wie oben aufgezeigt wurde, kann die Olefinmetathese in Wasser zur Herstellung von polaren Polymeren und Biomolekülen dienen. Die Verwendung von Wasser als Lösungsmittel bietet eine Reihe von allgemeinen Vorteilen, etwa bezüglich Sicherheit, Wirtschaftlichkeit, Umweltverträglichkeit usw. Leider führen die geringe Wasserlöslichkeit der kommerziell erhältlichen Ruthenium-Katalysatoren **2–4** wie auch der hydrophobe Charakter der meisten der in der Metathese eingesetzten Alkene und Diene zu ernsten Einschränkungen dieses Verfahrens. Als einfachste Lösung dieses Problems erscheint die Entwicklung wässriger Reaktionsbedingungen, die für wasserunlösliche Substrate und Katalysatoren geeignet sind.

3.1. Metathesen in homogenen wässrigen Lösungen

Metathesereaktionen in homogenen Mischungen aus Wasser und wassermischbaren organischen Cosolventien, die

in ausreichender Menge hinzugefügt werden, um Katalysator und Substrate lösen zu können, scheinen technisch einfacher umsetzbar zu sein als Metathesen in heterogenen Systemen. Dennoch gibt es nur wenige Veröffentlichungen über den Einsatz wasserunlöslicher Metathese-Katalysatoren unter homogenen wässrigen Bedingungen.

Blechert und Connon erkannten erstmals, dass der Hoveyda-Grubbs-Katalysator **4b** für die Olefinmetathese in Methanol genutzt werden kann.^[10] Leider erwies sich dieser Komplex als unlöslich in Wasser und nur gering löslich in wässrigem Methanol, sodass er in diesen Medien nicht eingesetzt wurde. Spätere Studien derselben Arbeitsgruppe verglichen die Aktivität der beiden substituierten Hoveyda-Grubbs-Derivate **5** und **6** in wässrigem Medium (Schema 4).^[11] Während der mit elektronenziehenden Gruppen aktivierte Katalysator **6** in Methanol nicht sehr reaktiv war, erwies sich der Isopropoxy-substituierte Komplex **5** nicht nur in reinem Methanol oder DMF, sondern auch in Mischungen dieser Solventien mit Wasser als ausgezeichneter Katalysator in der Ringschlussmetathese (RCM) von Olefinen. Dagegen ergab die Homokreuzmetathese (Homo-CM) eines einfachen Homoallylalkohols **9** mit dem Komplex **5** nur geringe Umsätze.^[11]



Schema 4. Metathese unter homo- und heterogenen Bedingungen.

[a] Das Substrat ist nicht mit dem Lösungsmittel mischbar. DMF = Dimethylformamid, Ts = CH₃C₆H₄SO₂.

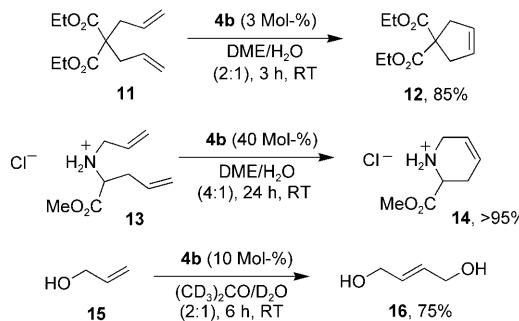


Daniel Burtscher, geboren 1977 in Bludenz, Österreich, studierte Chemie an der Technischen Universität Graz, wo er 2007 unter der Anleitung von Christian Slugovc am Institut für Chemie und Technologie organischer Stoffe (ICTOS) promovierte. Anschließend trat er eine Postdoc-Stelle in der Arbeitsgruppe von Karol Grela am Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften (IChO PAN) an, wo er zurzeit an der Synthese und Anwendung von ruhenden Initiatoren forscht.



Karol Grela promovierte am Institut für Organische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften (IChO PAN) unter der Anleitung von Mieczysław Makosza. Nach einem Forschungsaufenthalt bei Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim (1999) kehrte er im Jahr 2000 an das IChO PAN zurück. Dort wurde er 2008 zum ordentlichen Professor ernannt, außerdem bekleidet er eine Teilzeitposition an der Universität Warschau. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Entwicklung von Katalyse- und neuartigen Synthesemethoden.

In erneuten Studien zur Leistungsfähigkeit der konventionellen Katalysatoren **2** und **4** in homogenen Mischungen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln fanden Raines et al., dass der Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **4b** eine hervorragende Effizienz in der RCM von Dienen in wässrigem Dimethoxyethan (DME) und Aceton aufweist (Schema 5).^[12] Interessanterweise ergaben wässriges



Schema 5. Metathesen in homogenen wässrigen Lösungen mit **4b** als Katalysator.

THF und wässriges 1,4-Dioxan als Reaktionsmedien sehr viel geringere Umsätze. Geladene Diene wie **13** können ebenfalls cyclisiert werden, wobei allerdings höhere Katalysatorbeladungen erforderlich sind, um einen guten Umsatz zu erzielen (Schema 5). Der Hoveyda-Katalysator **4b** war außerdem in Aceton/Wasser-Lösung zur Homodimerisierung des Allylalkohols (**15**) befähigt (Schema 5).^[12]

3.2. Metathesen in heterogenen wasserhaltigen Mischungen

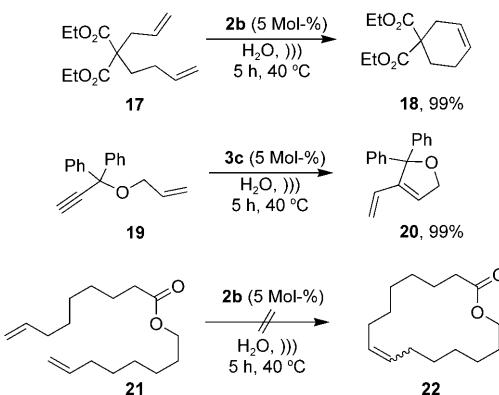
Die Ergebnisse von Blechert und Raines belegten, dass konventionelle Katalysatoren wie **2b** und **4b** in homogenen wässrigen Lösungen aktiv sind und die Metathese sowohl neutraler als auch ionischer Substrate katalysieren können. Andererseits ist gut bekannt, dass die Ausführung organischer Reaktionen unter heterogenen Bedingungen in Wasser beträchtliche Auswirkungen auf die Geschwindigkeit und Selektivität der Reaktion haben kann.^[13] Daher ist es vernünftig anzunehmen, dass die Olefinmetathese von wasserunlöslichen Substraten in heterogenen Mischungen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln in manchen Fällen vorteilhaft sein könnte.

3.2.1. Metathesen „auf Wasser“

Blechert et al. haben für die in Schema 4 gezeigte RCM von **7** festgestellt,^[11] dass in wässrigen DMF-Lösungen der Umsatz mit steigendem Wassergehalt zunächst stark sinkt, bis so viel Wasser vorliegt, dass das Substrat nicht länger mischbar ist (>50% H₂O), um dann wieder zu steigen. Diese wichtige Beobachtung wäre im Einklang mit einer homogenen Katalyse, die im flüssigen Substrat und nicht in der wässrigen Phase auftritt. Die Reaktion wäre damit eines der wenigen Beispiele^[14,15] einer Olefinmetathese von wasserun-

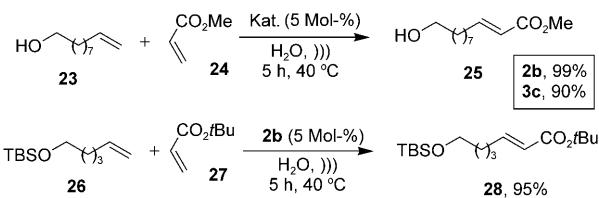
löslichen Substraten in wässrigen Lösungen, die ohne Tenside auskommt.

Vor kurzem berichteten Grela et al. über die Leistungsfähigkeit kommerziell erhältlicher Olefinmetathesekatalysatoren in Wasser ohne Verwendung von Tensiden.^[16] Es wurde gefunden, dass die Ultraschallbehandlung der wasserunlöslichen, auf dem Wasser aufschwimmenden Reaktanten^[17] eine Emulsion erzeugte, in der nach Zugabe der wasserunlöslichen Katalysatoren **2b** und **3c** katalytische CMs, RCMs und Eninmetathesen mit nahezu quantitativen Ausbeuten ablaufen konnten (Schema 6). Mit dieser Methode gelang die



Schema 6. Durch Ultraschallbehandlung vermittelte Ringschlussmetathesen in wässriger Emulsion.))) = Ultraschall.

Synthese von fünf- und sechsgliedrigen Ringen, Versuche zur Herstellung größerer Ringe schlugen allerdings fehl. So ergab die RCM des Dienes **21** nicht die erwartete 16-gliedrige Exaltolid-Vorstufe **22**,^[18a] sondern führte zur Bildung einer komplexen Mischung von ADMET-Oligomeren^[18b] (Schema 6). Bei diesen Bedingungen war es interessanterweise auch möglich, anspruchsvollere Olefin-CMs mit elektronenarmen Reaktionspartnern auszuführen (Schema 7).^[19] Der-



Schema 7. Durch Ultraschallbehandlung vermittelte Kreuzmetathesen von elektronenarmen Substraten in wässriger Emulsion. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

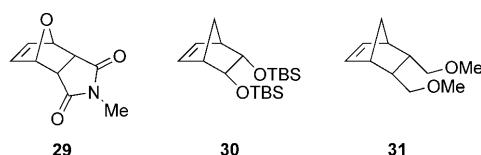
artige Umsetzungen sind unter wässrigen Bedingungen äußerst selten^[10] und ergeben gewöhnlich schlechte Umsätze und geringe Selektivitäten. Diese Arbeiten zeigten somit auf, dass Kreuzmetathesen elektronenarmer Substrate in Wasser möglich sind und mit guten Ausbeuten und Selektivitäten ablaufen können.^[16] Es wird vermutet, dass die empfindlichen Ruthenium-Zwischenstufen unter diesen Bedingungen innerhalb der wasserunlöslichen organischen Tröpfchen „geschützt“ sind und dadurch mehr Umsetzungen vornehmen

können. Die Produkte der in kleinem Maßstab ausgeführten Testreaktionen wurden durch Extraktion aus der wässrigen Lösung isoliert, während sich die Rohprodukte bei Experimenten im größeren Maßstab als Öl auf der Wasseroberfläche abscheiden oder aus dem Wassergemisch als Feststoffe ausscheiden und dann durch einfaches Dekantieren oder Filtrieren abgetrennt werden können.^[16]

3.2.2. Metathese in wässrigen Emulsionen

Die Emulsionspolymerisation ist ein bewährtes Verfahren, das die Herstellung einer Vielzahl von Polymeren unter milden, einfachen und umweltschonenden Bedingungen ermöglicht.^[20] Der zunehmende Bedarf an umweltverträglichen Produktionsverfahren für Spezialpolymere führte fast zwangsläufig zu einer umfassenden Entwicklung von Olefinmetathesepolymerisationen in wässrigen Emulsionen. Durch den Einsatz der Grubbs-Katalysatoren **2a,b** und unter Zu-hilfenahme von Tensiden gelang es in den letzten zehn Jahren, viele Metathesereaktionen in Wasser zu realisieren.

Das Rutheniumalkylden **2a** katalysiert in effizienter Weise die lebende ROMP von hydrophilen und hydrophoben Monomeren (Schema 8) in Gegenwart von Wasser.^[21] Da **2a**



Schema 8. Auswahl hydrophiler (**29**) und hydrophober (**30, 31**) Monomere, die in Wasser polymerisiert wurden.

in Wasser unlöslich ist, wurde der Katalysator vor der Zugabe zur wässrigen Monomerlösung in einer kleinen Menge eines organischen Solvens gelöst. Unter Zusatz des Emulsionsmittels Dodecyltrimethylammoniumbromid (DTAB) erwies sich der Komplex **2a** als ein wirksamer Katalysator in der Emulsions-ROMP. Interessanterweise war das Molekulargewicht der Polymerisationsprodukte in Emulsion niedriger als in Lösung (oder in Suspension), während der PDI in beiden Fällen gleich war. Auch ist festzustellen, dass die Polymerisation von **30** in Emulsion nicht lebend ist, während in Lösung ein lebender Prozess beobachtet wurde.

Nach den ersten Erfolgen auf dem Gebiet der Kohlenhydrat-funktionalisierten Norbornene^[7] setzten Kiessling et al. diese Studien mit wohldefinierten Katalysatoren wie **2a** fort.^[22] Bei der Polymerisation von mit sulfatierten Kohlenhydraten funktionalisierten Norbornenen in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ wurden ein unvollständiger Umsatz und die Ausfällung der wachsenden Polymerkette beobachtet. Wenn die gleiche Polymerisation in wässriger Emulsion in Gegenwart von DTAB ausgeführt wurde, resultierte dagegen ein vollständiger und rascher Monomerumsatz ohne wahrnehmbare Ausfällung.^[23] In der Folge wurde über mehrere erfolgreiche Polymerisationen von Kohlenhydrat-funktionalisierten Norbornenen in Wasseremulsionen berichtet.^[24]

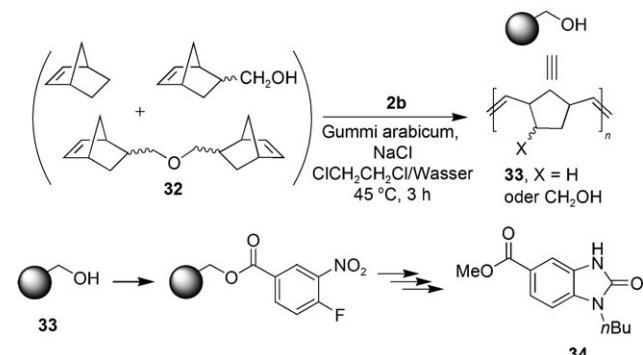
Claverie et al. setzten den wasserunlöslichen Katalysator **2a** ein, um feste Norbornen-Latices durch Emulsionspolymerisation zu synthetisieren. Wie sich herausstellte, ist **2a** durch Verkapselung in Toluolmikroemulsionströpfchen einfach anzuwenden; als Tensid diente Natriumdodecylsulfat (SDS). Auch Cyclooctadien (COD) und Cycloocten (COE) können mit dieser Methode polymerisiert werden.^[25]

Gnanou et al. synthetisierten ebenfalls Norbornen-Latices mithilfe von **2a** in Miniemulsionssystemen in Gegenwart von SDS oder Poly(styrol-*b*-ethylenoxid) (PS-*b*-PEO) als Tenside. Im einen Verfahren wurde zuerst der Katalysator zur Miniemulsion des Norbornens gegeben (entweder als Feststoff, als Lösung in Toluol oder als Dispersion in wässrigem Medium). Der Monomerverbrauch war in allen Fällen fast quantitativ, allerdings wurde innerhalb von Minuten ein Koagulieren der Lösung beobachtet. Im zweiten Verfahren wurde das Monomer zu einer Miniemulsion von **2a** gegeben, und in diesem Fall wurden stabile Latices erhalten.^[26]

Weitere Versuche zur Herstellung polymerer Latices mithilfe des Katalysators **2a** wurden von Mecking et al. beschrieben.^[27] Nach Zugabe einer Mikroemulsion des Katalysators zu einer Mikroemulsion eines Monomers in Gegenwart von SDS als Tensid wurden stabile Latices gewonnen. Zur Anwendung kamen auch weniger gespannte Monomere wie COD und COE.

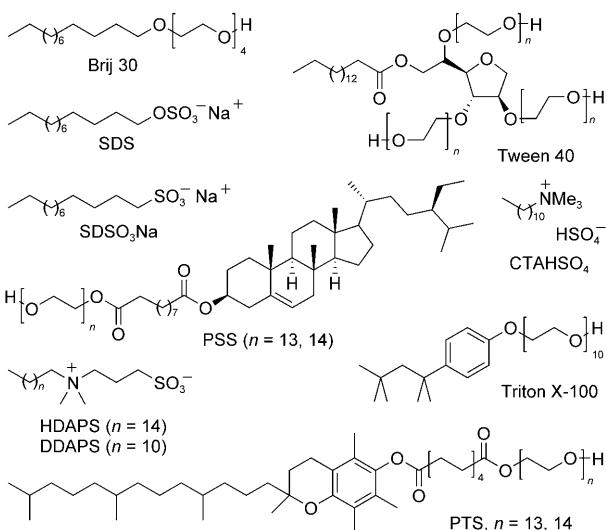
Clapham und Janda^[28] stellten eine Reihe von Norbornen-Harzkügelchen durch ROMP in wässriger Suspension her, die als polymere Träger für die organische Festphasensynthese (SPOS) dienten.^[29] Die Harze wurden aus Norbornen, Norbornen-5-methanol und verschiedenen Vernetzungsreagentien (z. B. **32**) hergestellt. **2a** und **2b** wurden als Katalysatoren verwendet, als Tensid fungierte Gummi arabicum. Während **2a** unter diesen wässrigen Bedingungen nicht sehr effektiv war, lieferte **2b** die unlöslichen Harze in guter Ausbeute.^[28] Als Beispiel für die Anwendung solcher Harzkügelchen zeigt Schema 9 die Festphasensynthese eines Benzimidazolons mithilfe von **33**.

Nach den erfolgreichen Metathesepolymerisationen in Emulsionen wurden bald erste Beispiele der RCM und CM unter heterogenen wässrigen Bedingungen veröffentlicht. So untersuchten Davis und Sinou die Aktivität von **2a** und verwandten Komplexe in RCMs in Wasser in Gegenwart von Tensiden wie SDS, SDSO_3Na , CTAHSO_4 , Brij 30, Tween 40,



Schema 9. Herstellung eines Norbornen-Harzes und dessen Anwendung in der SPOS durch Clapham und Janda.^[28]

HDAPS und DDAPS (Schema 10).^[30] Wenngleich nachgewiesen wurde, dass die RCM von Diethyl(diallyl)malonat (**11**) (25 °C, 15–60 min) in entgastem Wasser auch ohne Tensid stattfindet, konnte nach Zusatz von SDS (5 Mol-%) ein



Schema 10. Auswahl von Tensiden, die in der wässrigen Olefinmetathese eingesetzt wurden.

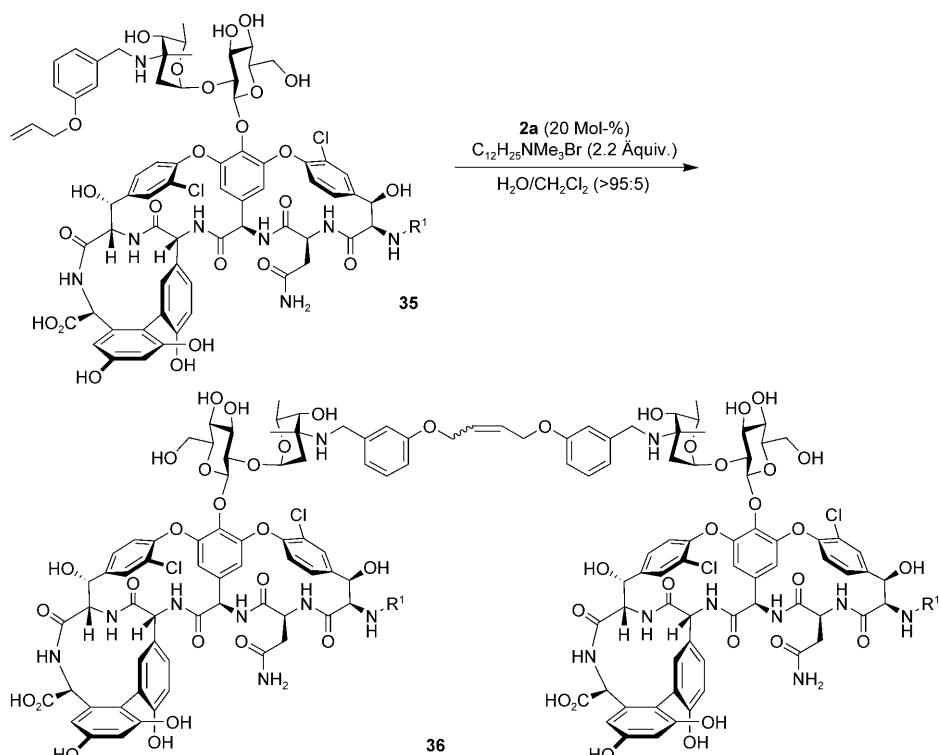
deutlich besserer Umsatz erzielt werden. Die Reaktionsbeschleunigung beruht vermutlich auf der Bildung von Micellen. Interessanterweise wurde bei dieser Reaktion kein Einfluss kationischer (CTAHSO₄) und zwitterionischer (HDAPS und DDAPS) Tenside auf die Aktivität des Katalysators beobachtet. In gleicher Weise führte der Einsatz nichtionischer Tenside wie Brij oder Tween40 zu fast gleichen Umsätzen wie in reinem Wasser. Leider wurden keine Erkenntnisse über den Mechanismus des Substrat- und Produkttransfers während der Reaktion gewonnen.^[30]

Ein überzeugendes Beispiel für den präparativen Nutzen des heterogenen wässrigen Metatheseverfahrens beschrieben Nicolaou und Mitarbeiter, die CM als Ligationsmethode verwendeten, um Verbindungsbibliotheken von Vancomycin-Dimeren zu erzeugen (Schema 11).^[31] Nach einigen Experimenten zeigte sich, dass die Homodimerisierung von Vancomycindervaten bei 23 °C in einer heterogenen Mischung aus Wasser und CH₂Cl₂ (>95:5) in Gegenwart des Phasentransferkatalysators [C₁₂H₂₅NMe₃]⁺Br⁻ problemlos

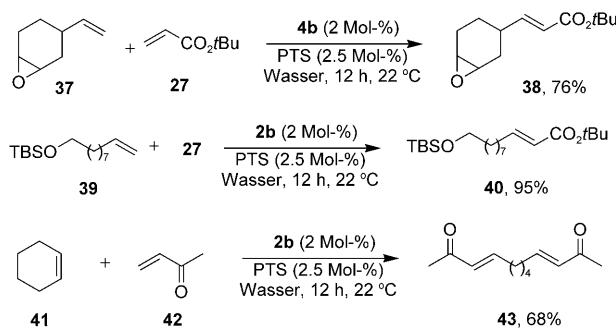
abläuft. Unter diesen Bedingungen wurde beispielsweise das Dimer **36** in reiner Form als einziges Produkt erhalten.^[31] Die Tatsache, dass die Metathese eines derart komplexen polyfunktionellen Substrats in Wasser mit dem gewöhnlichen Grubbs-Katalysator **2a** so leicht verläuft, ist ein Beleg für den robusten Charakter dieses zweiphasigen Systems, das mit micellaren Katalysebedingungen vergleichbar ist. Des Weiteren testeten die Autoren auch die wasserlöslichen Ruthenium-Katalysatoren **51** und **52** (siehe Abschnitt 4.1), die sich jedoch für die Synthese von Vancomycin-Dimeren als weniger geeignet erwiesen.^[31]

Zu erwähnen ist, dass Arimoto und Mitarbeiter^[32] zuvor über die Anwendung der ROMP zur Synthese von Vancomycin-Oligomeren berichteten. In dieser Arbeit wurde das Vancomycin durch regioselektive reduktive Aminierung mit der Norborneneinheit verknüpft, die danach einer ROMP in Methanol unterzogen wurde.

Lipshutz et al. veröffentlichten kürzlich eine beeindruckende Zahl anspruchsvoller Olefin-Kreuzmetathesen in Wasser mit den kommerziell erhältlichen Katalysatoren **2b** und **4b**.^[33] Der entscheidende Aspekt war die Anwendung des nichtionischen, von Vitamin E abgeleiteten Amphiphils PTS (Schema 10) als Tensid. Andere Additive wie Triton X-100, Brij 30, PEG-600, SDS oder PSS waren weniger wirksam. Mit einer Kombination von 2 Mol-% des Grubbs-Katalysators **2b** und 2.5 Mol-% PTS gelang es, eine Reihe von schwierigen CM- und ROM-CM-Reaktionen wasserunlöslicher Alkene und elektronenarmer Substrate bei Raumtemperatur mit hoher Effizienz und sehr hoher Selektivität an Luft auszuführen (Schema 12). Die Rohprodukte wurden aus dem Reaktionsgemisch durch Filtration der Emulsion durch Silicagel



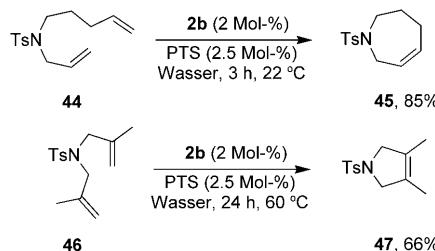
Schema 11. Dimerisierung eines Vancomycin-Analogs (R¹=d-NMeLeu).



Schema 12. CM- und ROM-CM-Reaktionen von Olefinen in Gegenwart von nichtionischem amphiphilem PTS.

über Celite und anschließendes Auswaschen mit Ethylacetat isoliert.^[33]

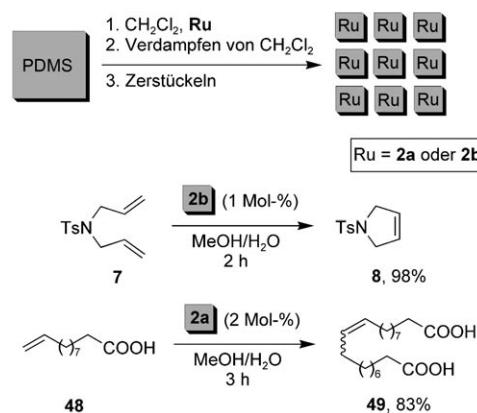
Mit der gleichen Methode wurden auch ROMs lipophiler Substrate an der Luft in Gegenwart von **2b** in Wasser ausgeführt.^[34] Wie Schema 13 verdeutlicht, waren wässrige Lösungen, die nur 0.8 bis 2.5 Mol-% PTS enthielten, sehr gute



Schema 13. RCM-Reaktionen in Gegenwart von nichtionischem amphiphilem PTS.

Reaktionsmedien zur Herstellung von fünf- bis siebengliedrigen cyclischen Produkten. Besonders bemerkenswert ist die Bildung von **47**, das eine vierfach substituierte Doppelbindung trägt; diese Reaktion gilt sogar in organischen Lösungsmitteln als äußerst schwierig.^[35] Versuche zum Aufbau größerer Ringe wurden nicht unternommen.^[34]

Eine völlig andere Strategie verfolgten Bowden und Mitarbeiter, die über eine neue Methode zur Heterogenisierung von Grubbs-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation berichteten.^[36] Die Autoren schlossen **2a** und **2b** in einem Block aus Polydimethylsiloxan (PDMS) ein und verwendeten dieses Material für eine Reihe von Metathesereaktionen in wässrigen Medien. Bei dieser Anordnung können die im Wasser gelösten Reagentien in die PDMS-Blöcke diffundieren und mit dem eingeschlossenen Katalysator reagieren, der seinerseits in Wasser unlöslich ist und daher nicht aus dem PDMS-Block herausdiffundiert. Dieses interessante Konzept eröffnet die Möglichkeit, die homogene und die heterogene Katalyse ohne Modifizierung der Katalysatoren zu kombinieren. Der PDMS-Block kann als „aktive Membran“ wirken, um polare Medien auszuschließen, die die Reaktivität der eingeschlossenen Katalysatoren verändern würden. Wie Schema 14 verdeutlicht, katalysieren die



Schema 14. Einschluss von **2a** und **2b** in einem PDMS-Block.

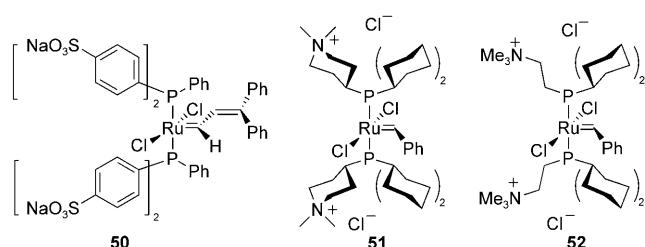
Grubbs-Katalysatoren **2a** und **2b** in effizienter Weise sowohl CM- als auch RCM-Reaktionen in wässrigem Methanol.^[36]

4. Entwicklung und Anwendung von verankerten Katalysatoren

In den letzten Jahren wurden zahlreiche „verankerte“ Ruthenium-Katalysatoren synthetisiert, um die Entfernung des Katalysators bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zu erleichtern.^[3] Als Ankereinheiten wurden z.B. ionische Gruppen (z.B. von ionischen Flüssigkeiten (ILs) abgeleitete Gruppierungen) oder perfluorierte Ketten („pony-tails“) verwendet. Diese Strategie macht sich die hohe Affinität dieser Ankergruppen für bestimmte Reaktionsmedien wie ionische Flüssigkeiten oder perfluorierte Lösungsmittel zunutze.^[3] Der Einsatz polarer Ankergruppen scheint eine geeignete Strategie, um Ruthenium-Komplexe mit wässrigen Medien kompatibel zu machen.

4.1. Erste Ergebnisse

Die älteren wasserlöslichen Initiatoren wie RuCl₃(Hydrat) oder Ru(OTs)₂(H₂O)₆ sind zwar bei einigen Reaktionen wirksam, aufgrund ihrer Undefiniertheit ist ihr praktischer Nutzen aber eingeschränkt. Bei Versuchen, ein wasserlösliches „wohldefiniertes“ Metallalkylen zu entwickeln, fanden Grubbs et al. das Rutheniumalkylen **50** (Schema 15), das wasserlösliche Triarylphosphanliganden trägt.^[37] Der Kom-



Schema 15. Erste wasserlösliche Ruthenium-Katalysatoren nach Grubbs et al.

plex wurde durch Austausch des Triphenylphosphphanliganden mit dem kommerziell erhältlichen $\text{PhP}(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na})_2$ -Liganden synthetisiert. Das Alkylien **50** war zwar in Wasser löslich, initiierte aber keine ROMP in wässriger Lösung. In Folgestudien wurden daher die wasserlöslichen Komplexe **51** und **52** hergestellt,^[38] die in der Olefinmetathesepolymerisation in Wasser und Methanol aktiv waren. Beide Katalysatoren initiierten die ROMP von *endo*-Norbornen **65** (Schema 18), allerdings zersetze sich die propagierende Spezies, bevor die Polymerisation vollständig war, sodass niedrige Umsätze resultierten. Durch Zusatz von wässriger HCl ließ sich der Prozess aber deutlich verbessern, und man erhielt so eine lebende Polymerisation in Wasser.^[39] Leider sind die Katalysatoren nicht in der Lage, RCMs von α,ω -Dienen in Wasser zu vermitteln, zudem sind sie recht empfindlich gegen Sauerstoff.^[40]

4.2. An hydrophile Polymere gebundene Ru-Komplexe

Eine Vielzahl von Olefinmetathesekatalysatoren wurde mit verschiedensten Arten von Verankerungsmethoden und Trägermaterialien synthetisiert.^[3,41] Connon und Blechert erzeugten das phosphanfreie Rutheniumalkylien **53**, das an das hydrophile Trägermaterial PEGA-NH₂ gebunden war (PEGA = Poly(ethylenglycol)-Acrylamid-Copolymer). Dieser heterogene Katalysator ist gegen Sauerstoff weit weniger empfindlich als die homogene Variante, und er vermittelte verschiedene RCM- und CM-Reaktionen in nicht-entgastem Methanol und in Wasser (Tabelle 1).^[10,42] Interesanterweise wurde das Ammoniumsalz **56**, das mit dem Katalysator der zweiten Generation **2c** in CH_2Cl_2 nur schwer umzusetzen war,^[43] mit **53** in Methanol glatt cyclisiert, und sogar in Wasser konnte eine gewisse Reaktivität beobachtet

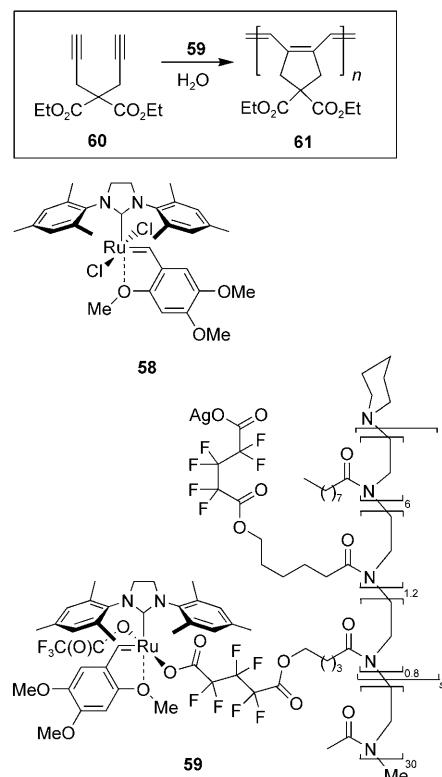
Tabelle 1: RCM- und CM-Reaktionen in Gegenwart des Polymerkatalysators **53**.^[a]

Nr.	Substrat	Produkt	Solvans	Umsatz [%]
1			MeOH D ₂ O	73 96
2			CH ₂ Cl ₂ MeOH H ₂ O	33 57 11
3			MeOH D ₂ O	69 80

[a] Bedingungen: **53** (5 Mol-%), 45 °C, 12 h.

werden. Der Katalysator **53** war auch in der Homo-CM von Allylalkohol (**15**) und anderen Alkenen aktiv, mit elektronenarmen Alkenen als Reaktionspartner wurden allerdings schlechte Ergebnisse erzielt. Es wurde vermutet, dass die elektrophilen Alkylien-Intermediate, die in diesen Reaktionen erzeugt werden, in nucleophilen Solventien nicht ausreichend stabil sind, sodass geringe Umsätze und eine unselektive Kreuzmetathese die Folge sind.^[10]

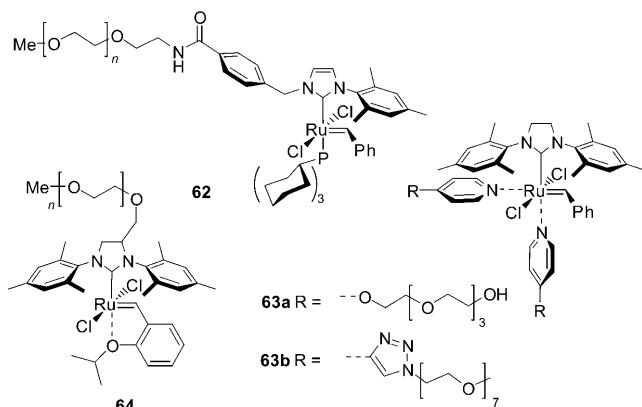
Buchmeiser et al. immobilisierten wasserunlösliche Ruthenium-Katalysatoren wie den von Asaron abgeleiteten Komplex **58** (Schema 16)^[44] an einem Blockcopolymer des



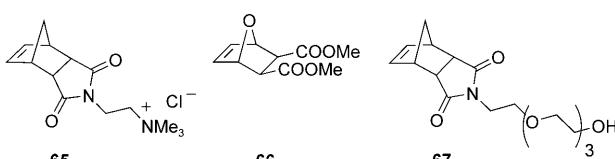
Schema 16: Cyclopolymerisation von **60** unter wässrigen micellaren Bedingungen.

amphiphilen Poly(2-oxazolins).^[45] Der so funktionalisierte Katalysator **59** wurde in der Polymerisation von Diethyl-dipropargylmalonat (**60**) unter wässrigen micellaren Bedingungen eingesetzt (Schema 16). Das Polyacetylen **61**, das mit **59** in Wasser in Form stabiler Latexpartikel erhalten wurde, wies einen niedrigeren PDI auf (<1.40) als eine andere Polymercharge, die man mit nichtimmobilisierten Katalysatoren in Dichlormethan erzeugt hatte.^[45]

Grubbs et al. entwickelten den neutralen wasserlöslichen Katalysator **62** (Schema 17), der einen an Poly(ethylenglycol) verankerten N-heterocyclischen Carbenliganden trägt, und der eine gute Aktivität bei wässrigen ROMP-Reaktionen zeigte.^[46] Obgleich *endo*-Norbornene in früheren Studien als schwierige Substrate beschrieben wurden,^[47] polymerisierte **62** das sterisch gehinderte kationische *endo*-Norbornen **65** (Schema 18) in angesäuertem Wasser fast quantitativ. Die Gegenwart des PEG-substituierten ungesättigten NHC-Li-



Schema 17. PEG-markierte Ruthenium-Katalysatoren.



Schema 18. Beispiele von Monomeren, die in wässrigen ROMPs eingesetzt wurden.

ganden schränkt allerdings die Stabilität dieses Komplexes in saurer wässriger Lösung ein.^[46]

Breitenkamp und Emrick beschrieben die Synthese der an Poly(ethylenglycol) verankerten Pyridinkatalysatoren **63a** und **63b** (Schema 17), die sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch Wasser löslich sind.^[48,49] Der Komplex **63a** zeigte eine hervorragende Aktivität und Reaktionskontrolle in den Polymerisationen von COE und **66** in CH₂Cl₂. Es wurde eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Molekulargewicht und dem Monomer/Katalysator-Verhältnis beobachtet, was als Beleg für eine lebende Polymerisation dient. In neutraler wässriger Lösung war der Katalysator **63a** nicht in der Lage, das wasserlösliche Monomer **67** zu polymerisieren, wohingegen bei pH ≥ 2 eine erfolgreiche Reaktion stattfand, wenn auch ohne Kontrolle des Molekulargewichts. Zu bemerken ist, dass **63a** bei der Katalysatorpräparation als Gemisch mit nichtumgesetztem PEG gebundenem Pyridinliganden anfiel, die Bildung von **63a** konnte aber eindeutig durch NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden.^[48] Ähnlich verhielt sich Komplex **63b**, der in neutraler wässriger Lösung nur niedrige Umsetzungen bewirkte, während bei pH 1.5 ein quantitativer Verbrauch des Monomers **67** erzielt wurde. Der Zusatz von Pyridin-Abfangereagentien wie CuBr₂ oder CuSO₄ führt zu Umsätzen von etwa 70%.^[49]

Anfang 2006 beschrieben Grubbs et al. einen verbesserten PEG-verankerten Hoveyda-Katalysator **64** (Schema 17), der in Wasser aktiv und stabil ist (nach einer Woche in D₂O war keine Zersetzung zu beobachten).^[50] Der makromolekulare (MW ≈ 5000 g mol⁻¹) polydisperse Katalysator bildet in Wasser Aggregate und zeigte eine erhöhte Aktivität bei der ROMP von **65** (Schema 18). In RCM-Reaktionen war der Katalysator **64** außergewöhnlich aktiv, und wasserlösliche Diene konnten in Wasser in guten bis ausgezeichneten Aus-

beuten in fünf- und sechsgliedrige Ringe überführt werden (Tabelle 2). Allerdings fielen bei der RCM von **56** größere Mengen des cycloisomatisierten Nebenprodukts **57a** an. Ferner zeigte der Katalysator **64** eine akzeptable Aktivität in der Homodimerisierung von Allylalkohol (**15**) und der „Selbstmetathese“ von (Z)-2-Buten-1,4-diol (**70**) in Wasser (Tabelle 2).^[50]

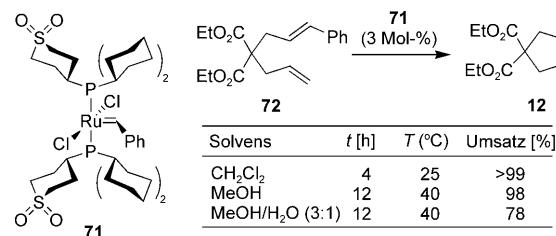
Tabelle 2: RCM- und CM-Reaktionen in Wasser in Gegenwart des PEG-verankerten Katalysators **64**.

Nr.	Substrat	Produkt	Kat. (Mol-%)	t [h]	T [°C]	Umsatz [%]
1	Me ₃ N ⁺ Cl ⁻	Me ₃ N ⁺ Cl ⁻	5	12	RT	>95
2	Cl ⁻ H ₂ N ⁺	H ₂ N ⁺ + (H ₂ N ⁺ Cl ⁻)	5	36	RT	67 (28)
3	HO 15	HO 16	5	12	45	>95
4	HO 70	HO 16	5	12	45	>94

4.3. Niedermolekulare polare Katalysatoren

4.3.1. Anwendung in homogenen Lösungen

Anknüpfend an die Studien mit den geladenen wasserlöslichen Katalysatoren **50–52** (Schema 15)^[37–40] stellten Grubbs und Rölle ein neutrales Analogon von **2a** her (**71**), das polare Phosphanliganden trägt (Schema 19). **71** erwies

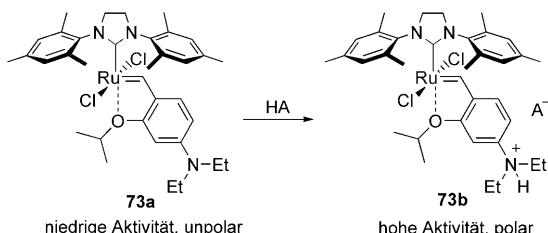


Schema 19. Neutraler polarer Katalysator nach Grubbs und Rölle.^[51]

sich als universeller Katalysator, der RCM-Reaktionen sowohl in wässrigem Methanol (bei 40 °C) als auch in „klassischen“ nichtpolaren Lösungsmitteln wie Benzol oder Dichlormethan vermittelt.^[51] Peruzzini und Mitarbeiter stellten Vinyliden- und Allenylen-Analoga von **72** her, die zur ROCM mit elektronenarmen Olefinen befähigt sind.^[52]

Grela und Mitarbeiter konnten zeigen, dass 5- und 4-Nitro-substituierte Hoveyda-Grubbs-Katalysatoren die Olefinmetathese drastisch schneller initiieren als der Stammkomplex **4b**.^[53] Es wurde vorgeschlagen, dass die elektronenziehende Nitrogruppe die Elektronendichte am chelatisierenden Sauerstoff der Isopropoxygruppe herabsetzt, wodurch die O→Ru-Koordination geschwächt wird und eine schnellere Initiierung des katalytischen Metathesezyklus resultiert.^[53,54]

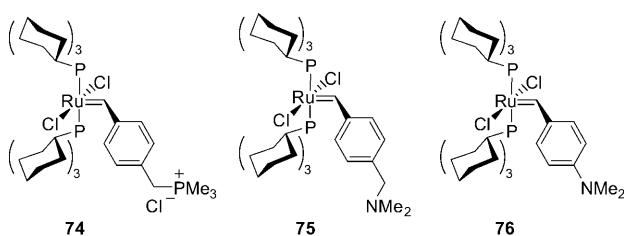
In Übereinstimmung damit wurde gefunden, dass der Komplex **73a** (Schema 20), der die elektronenliefernde Diethylaminogruppe trägt, nur eine geringe oder keine Aktivität in der Olefinmetathese zeigt,^[55] während die *in situ* durch Be-



Schema 20. „Umschaltung“ der Aktivität des pH-responsiven Katalysators **73**. EDG = elektronenliefernde Gruppe, EWG = elektronenziehende Gruppe.

handlung mit Brønsted-Säuren gebildeten Salze **73b** hoch aktiv sind und den Hoveyda-Grubbs-Stammkomplex **4b** in puncto Initiierungsgeschwindigkeit übertreffen.^[55] Die Bildung eines polaren Salzes aktiviert nicht nur den Katalysator, sondern verändert auch seine physikalischen Eigenschaften, etwa die Löslichkeit in polaren Medien, und erzeugt außerdem ein Bindungszentrum für die nichtkovalente Immobilisierung an einer festen Phase.^[56]

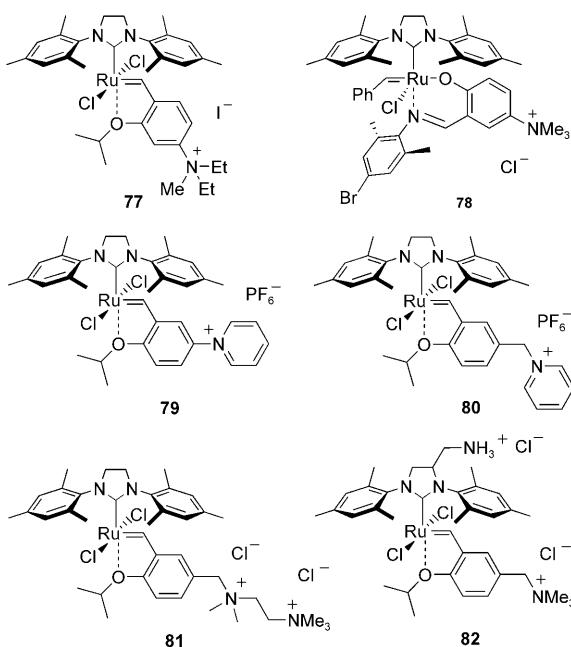
Eine weitere Gruppe pH-responsiver Katalysatoren beschrieben kürzlich Schanz et al. (Schema 21).^[57] Die Komplexe **74–76** wurden entwickelt, um ROMP-Reaktionen in



Schema 21. pH-responsive Katalysatoren nach Schanz et al.^[57]

protischen aciden Medien auszuführen. Die Katalystoren **74** und **75** sind die ersten Beispiele von Komplexen des Typs $[(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHR}]$, die in der Lage sind, die kontrollierte ROMP von gespannten cyclischen Olefinen in protischen aciden Medien auszuführen. Wässrig-alkoholische HCl wurde verwendet, um die NMe_2 -Gruppe in **75** und **76** zu protonieren und so die Dissoziation des PCy_3 -Liganden für die effektivere Initiierung der Polymerisation zu verstärken. Ohne Zugabe von HCl zeigte der Komplex **74** keine Polymerisationsaktivität. Während **74** und **75** eine Kinetik pseudo-erster Ordnung ergaben, zeigte **76** anfangs eine verlangsamte Initiierung und dann im Reaktionsverlauf eine beschleunigte Polymerisation.

Das Konzept der Aktivitätsumschaltung^[54] durch Umwandlung von elektronenliefernden in elektronenziehende Gruppen (Schema 20) wurde durch Grela et al. mit der Herstellung des Komplexes **77** (Schema 22), der eine quartäre Ammoniumgruppe trägt, fortgeführt.^[58] Katalysator **77** initiiert in Dichlormethan schneller als der Hoveyda-Grubbs-



Schema 22. Ruthenium-Katalysatoren mit quartären Ammoniumgruppen als Ankerfunktion.

Stammkomplex **4b** und vermittelt zudem verschiedene Metathesereaktionen (RCM, CM und Eninmetathese) in wässrigen Mischungen^[58] und in reinem Wasser.^[59] Nachfolgend zu dieser Studie wurde eine Reihe von Katalysatoren mit quartären Ammoniumgruppen am Benzylidenliganden durch Raines et al. (**78**),^[60] Mauduit und Grela (**79, 80**)^[61] sowie Grubbs und Jordan (**81, 82**; Schema 22) beschrieben.^[62]

Ein Vergleich der in RCM- und CM-Modellreaktionen erzielten Ergebnisse ergibt, dass das Anwendungsprofil dieser Katalysatoren zwar recht ähnlich ist, jedoch einige interessante Unterschiede festzustellen sind (Tabellen 3 und 4). Obgleich der Katalysator **77** in reinem Wasser nur wenig löslich ist (0.002 M), konnte er eine Reihe von Metathesereaktionen wasserlöslicher Substrate mit hoher Effizienz katalysieren.^[58, 63] Der Katalysator **78** ist in Methanol und Methanol-Wasser-Mischungen bei leicht erhöhten Temperaturen aktiv. Die Katalysatoren **79** und **80** wurden ursprünglich für Anwendungen in ionischen Flüssigkeiten entwickelt^[64] und sind in reinem Wasser nicht löslich. Der Katalysator **82** löst sich bereitwillig in Wasser, während **81** nur gering löslich ist (< 0.01 M). Sowohl **81** als auch **82** sind aktiv in der ROMP von **65** (Schema 18) in Wasser. Zudem ist **82** in Wasser relativ stabil (Zersetzungshalbwertszeit über eine Woche bei Raumtemperatur). **81** und **82** sind in der RCM geladener Diene und der CM von Allylalkoholen sehr aktiv, allerdings wurde in einigen Fällen unerwünschtes Isomerisierungsprodukt gefunden, das bei Umsetzungen mit **77** nicht zu beobachten ist (Tabelle 4).

Generell sind Reaktionen mit ionischen Katalysatoren in Wasser stark substratabhängig. So verläuft die RCM des Dien **56**, das ein geladenes Ammoniumzentrum in Allylposition trägt, mit dem Katalysator **77** deutlich langsamer als mit **81** und **82** (Tabelle 4). Trotz der recht energischen Reaktionsbedingungen bei der Verwendung von **77** (110 °C,

Tabelle 3: Modellreaktionen der mit quartären Ammoniumgruppen funktionalisierten Katalysatoren **77–80** in wässrigem Medium.

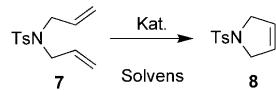
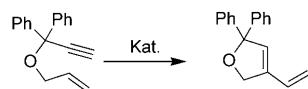
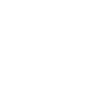
Kat. (Mol-%)	Solvans	t [h]	T [°C]	Umsatz [%]
 7	Kat. Solvans			
 8				
77 (5)	EtOH/ H ₂ O (5:2)	24	25	83
78 (5)	CD ₃ OD	9	55	>95
79 (5)	EtOH/ H ₂ O (5:2)	24	25	50
80 (5)	EtOH/ H ₂ O (5:2)	24	25	75
 19	Kat. Solvans			
 20				
77 (5)	EtOH/ H ₂ O (5:2)	0.5	25	99
78 (10)	CD ₃ OD/ D ₂ O	6	55	>95
79 (5)	EtOH/ H ₂ O (5:2)	0.5	25	99
80 (5)	EtOH/ H ₂ O (5:2)	0.25	25	97

Tabelle 4: Auswahl von Reaktionen in Gegenwart der mit quartären Ammoniumgruppen funktionalisierten Katalysatoren **77, 81** und **82** in Wasser.

Nr.	Substrat	Produkt	Kat. (Mol-%)	t [h]	T [°C]	Umsatz [%]
1	Me ₃ N ⁺ Cl ⁻	Me ₃ N ⁺ Cl ⁻	77 (5)	5	25	99
2	68	69	81 (5)	24	30	>95
3			82 (5)	0.5	30	>95
4	Cl ⁻ H ₂ N ⁺ Cl ⁻	Cl ⁻ H ₂ N ⁺ Cl ⁻	77 (5)	0.12	110	44
5	56	57	81 (5)	24	30	>95
6			82 (5)	4	30	36(+59) ^[a]
7	HO 15	HO 16	77 (2.5)	3.5	25	>99
8			81 (5)	24	45	82(+4) ^[b]
9			82 (5)	6	45	69(+12) ^[a]
10	HO 70	HO 16	77 (2.5)	8	25	99
11			81 (5)	24	45	92
12			82 (5)	2	45	94

[a] **57a** (siehe Tabelle 2) wird als Nebenprodukt gebildet. [b] Propionaldehyd (C₂H₅CHO, **83**) wird als Nebenprodukt gebildet.

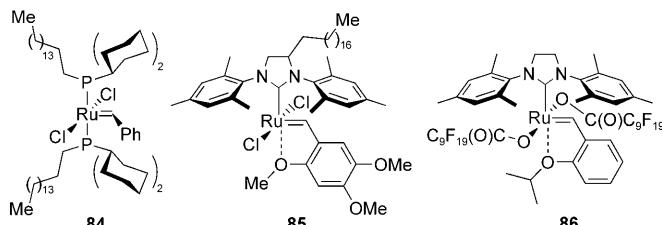
Mikrowellenofen) wurde keine Bildung des Nebenprodukts **57a** beobachtet, das mit **82** in großen Mengen anfällt. Auch in Dichlormethan wird **56** problemlos in Gegenwart von **77** cyclisiert.^[63]

Die Katalysatoren **77, 81** und **82** konnten zwar in etlichen wässrigen RCM- und CM-Reaktionen eingesetzt werden, jedoch schlugen Versuche fehl, andere Substrate als die oben genannten umzuwandeln (z. B. Aminosäuren, Kohlenhydrate und Ammoniumsalze).^[62,63]

4.3.2. Anwendung in heterogenen Mischungen

Polymerisationskatalysatoren, die gleichzeitig als Tenside wirken, werden als Inisurf-Moleküle bezeichnet (für „initiator“ und „surfactant“). Sie werden z.B. in radikalischen Polymerisationen eingesetzt, um die Menge des Tensids, das für die Stabilisierung des Latex benötigt wird, möglichst gering zu halten.^[65] Nach unserer Kenntnis wurden bislang nur wenige Studien zum Einsatz von Inisurf-Ru-Komplexen in der Olefinmetathese veröffentlicht.

Mingotaud, Sykes und Mitarbeiter erforschten die ROMP von Norbornen-Monomeren, die in der äußeren wässrigen Phase von Liposomen gelöst waren, mithilfe des Initiators **84** (Schema 23).^[66] Mit dieser Methode konnten Polymerknö-



Schema 23. Katalytische Tenside für die Olefinmetathese in micellaren Lösungen.

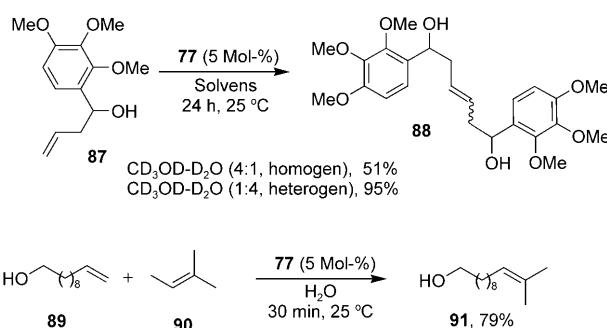
chen (bis zu 10 µm Durchmesser) in kontrollierter Weise an der Oberfläche von Liposomen gezüchtet werden. Der Initiator **84** wurde so konzipiert, dass er 1) eine starke Affinität zum hydrophoben Teil von Vesikeln aufweisen und 2) während der Polymerisation, die kontinuierlich an der Oberfläche des Liposoms abläuft, das katalytische Zentrum entlang der Doppelschicht aufrechterhalten sollte. Die Größe der Liposome betrug zwischen 1 und 4 µm. Polymerisationen mit 5-Norbornen-2-carbonsäure führten zu kugelförmigen Knötchen, während die hydrophilere 7-Oxa-5-norbornen-2,3-dicarbonsäure bevorzugt längliche Knötchen lieferte.^[66]

Um die Luftstabilität des Inisurf-Katalysators **84** zu verbessern, synthetisierten Mingotaud et al. ein Derivat des Asaron-Metathesekatalysators **58**,^[44] das eine lange Alkylseitenkette im NHC-Teil trägt (**85**), sowie ein Perfluordecansäurederivat (**86**) des Hoveyda-Stammkatalysators **4b** (Schema 23).^[67] Interessanterweise war **86** unter wässrigen Bedingungen nicht stabil und wurde durch Liganden austauschreaktion mit Chloridionen (aus dem Contensid Dodecyltrimethylammoniumchlorid (DTAC) stammend) in die Stammverbindungen **4b** zurückverwandelt. Die oberflächenaktiven Eigenschaften von **85** und **86** wurden anhand der Bildung von Langmuir-Schichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche nachgewiesen. Die Bildung stabiler Monoschichten belegt, dass die Katalysatoren oberflächenaktiv sind, was bedeutet, dass der Rutheniumteil polar genug ist, um sich

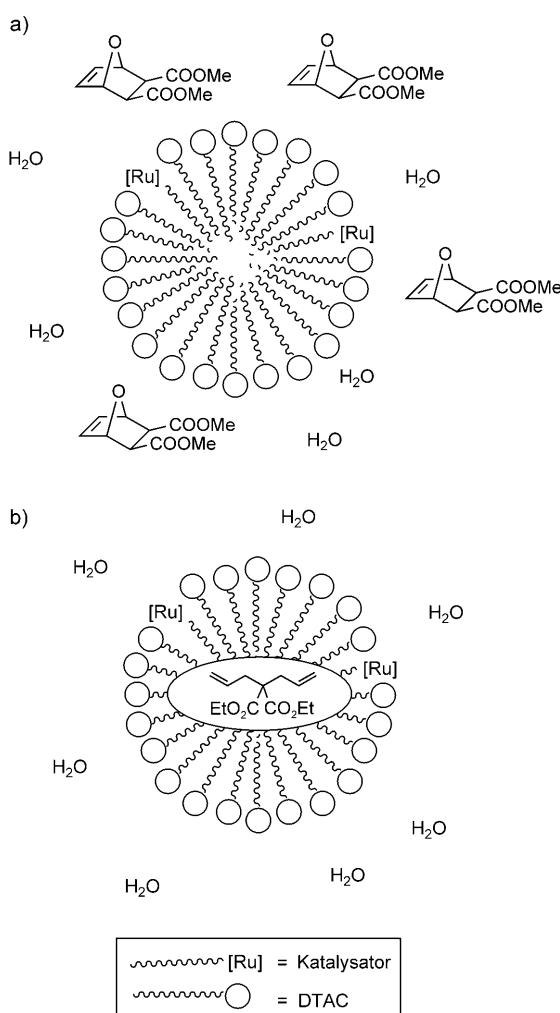
dicht an der Wasseroberfläche zu befinden. Die luftstabilen Katalysatoren wurden in der Polymerisation des hydrophilen Monomers **66** (Schema 18) in Wasser eingesetzt, dem DTAC als Cottensid zugesetzt war. Außerdem wurden die Katalysatoren in der RCM von Diethyl(diallyl)malonat (**11**) in CH_2Cl_2 und in Wasser getestet. Wie erwartet, wies in CH_2Cl_2 der Hoveyda-Katalysator **4b** (30°C , 45 min, 89%) die höchste Aktivität auf, gefolgt von **85** (30°C , 55 min, 80%), während der Katalysator **86** (30°C , 210 min, 27%) am wenigsten aktiv war.^[68] In der RCM von **11** in micellärer Lösung war der Katalysator **85** (RT, 137 min, 27%) weniger aktiv, was darauf hinweist, dass Katalysator und Reaktant ungünstige Positionen einnehmen. Es wurde vermutet, dass sich das aktive Zentrum des Katalysators **85** im hydrophilen Teil der Micelle befindet, während das lipophile Dien überwiegend im Kern der Micelle lokalisiert ist (Schema 24).^[67] Die Ergebnisse sind für die Entwicklung verbesserter Ru-Inisurf-Strukturen sehr wertvoll.

Bei Studien von CM-Reaktionen in Gegenwart des aktivierte Katalysators **77** (siehe Abschnitt 4.3.1) wurde gefunden, dass die Erhöhung des Wassergehalts im Wasser-Alkohol-Lösungsmittelgemisch zur Bildung einer Quasiemulsion

führt, die sehr viel höhere Umsätze als unter homogenen Bedingungen ermöglichte (Schema 25).^[63] Daraufhin wurden eine Reihe von CM- und RCM-Reaktionen in heterogenen MeOD-D₂O-Mischungen und in reinem Wasser ausgeführt, und die Experimente belegten, dass **77** als Inisurf-Molekül mit hoher Katalyseaktivität in RCM- und CM-Reaktionen wirkt.^[63]



Schema 25. CM-Reaktionen in Gegenwart des Katalysators **77** in heterogenen Mischungen.



Schema 24. Vermutete Anordnung der Reagentien bei der ROMP und RCM in micellären Lösungen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung umweltschonender Verfahren für Olefinmetathesereaktionen ist ein wichtiges Gebiet, das sich in den kommenden Jahren weiterentwickeln wird. Zudem kann der Einsatz von Wasser als Lösungsmittel für biologische Anwendungen von Bedeutung sein. Die wässrige Olefinmetathese bietet sich an, um in Abwesenheit von Schutzgruppen als ein abschließender Schritt bei der Synthese von polaren komplexen Zielmolekülen eingesetzt zu werden. Wässrige ROMP- und CM-Reaktionen wurden in der Synthese von polaren biologisch aktiven Verbindungen genutzt, darunter Oligopeptide, polymere Kohlenhydrate, Tumortheraapeutika und Antibiotika. Auch RCM-Reaktionen wurden realisiert, entweder in Gegenwart wasserunlöslicher Katalysatoren in wässrigen Emulsionen oder mit wasserlöslichen Katalysatoren mit polaren Ankergruppen.

Auch wenn viele Probleme noch ungelöst sind – z.B. die Wiederaufbereitung katalysatorhaltiger wässriger Phasen oder die unzureichende Kontrolle von *E/Z*-Selektivitäten –, hat die Olefinmetathese in Anbetracht eines wachsenden Bedarfs an umweltschonenden Katalysen eine vielversprechende Zukunft.

Dieser Kurzaufsatz wäre ohne den Einsatz zahlreicher Mitarbeiter, deren Namen in der Literatur aufgeführt sind, nicht möglich gewesen. D.B. dankt der Österreichischen Forschungsgemeinschaft für ein Stipendium, und K.G. dankt der polnischen Wissenschaftsstiftung für eine Mistrz-Professur. Wir danken Łukasz Gulański für hilfreiche Anmerkungen zum Manuskript.

Eingegangen am 27. März 2008
 Online veröffentlicht am 21. Oktober 2008
 Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Olefinmetathese: a) *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, 2003; b) A. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, 450, 243–251; c) D. Astruc, *New J. Chem.* **2005**, 29, 42–56; d) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043; e) industrielle Aspekte: A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, 85(7), 37–47.
- [2] Übersichten: a) *Organic Reactions in Water* (Hrsg.: U. M. Lindström), Blackwell, Oxford, 2007; b) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concept and Applications*, 2. Aufl. (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, 2004; c) *Organic Synthesis in Water* (Hrsg.: P. A. Grieco), Blackie A&P, London, 1998; d) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023–2035; e) C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68–82; f) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3095–3165; g) K. H. Shaughnessy, R. B. DeVasher, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 585–604; h) U. M. Lindstrom, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751–2772; B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2008**, 41, im Druck.
- [3] Übersichtsartikel über nachhaltige Olefinmetathese: H. Clavier, K. Grela, A. Kirschning, M. Maudit, S. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6906–6922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6786–6801.
- [4] B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 960–961.
- [5] B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7542–7543.
- [6] M. A. Hillmeyer, C. Lepetit, D. V. McGrath, B. M. Novak, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1992**, 25, 3345–3350.
- [7] K. H. Mortell, R. V. Weatherman, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2297–2298.
- [8] Streng genommen sollten die gebräuchlichen Ru-Olefinmetathesekatalysatoren als Präkatalysatoren bezeichnet werden: „*Gut charakterisierte Verbindungen, die unter bestimmten Bedingungen die Metathese von Olefinen katalysieren, für die aber kein Nachweis vorliegt, dass sie mit der aktiven Spezies der Metathesereaktion identisch sind, sind keine wohldefinierten Katalysatoren. Sie sind Katalysatorvorstufen oder Präkatalysatoren.*“ R. R. Schrock, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 213, 21–30.
- [9] a) P. H. Deshmukh, S. Blechert, *Dalton Trans.* **2007**, 2479–2491; eine Übersicht über Rutheniumbenzylidene; b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18–29; c) Rutheniumindenylidene: V. Dragutan, I. Dragutan, F. Verpoort, *Platinum Met. Rev.* **2005**, 49, 33–40; d) A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4811–4820; e) Hoveyda-Katalysatoren: A. H. Hoveyda, D. G. Gillingsham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1–17.
- [10] S. J. Connon, S. Blechert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1873–1876.
- [11] S. J. Connon, M. Rivard, M. Zaja, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 572–575.
- [12] J. B. Binder, J. J. Blank, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4885–4888.
- [13] a) Eine Übersicht zur Beschleunigung organischer Reaktionen durch Lösungsmittelleffekte des Wassers: M. C. Pirrung, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1312–1317; b) eine neuere Übersicht über Reaktionen in micellaren Systemen: T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7338–7364; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7174–7199.
- [14] Lamaty et al. untersuchten die Metathese einiger löslicher PEG-gebundener Diene in Wasser. Die RCM-Reaktion erforderte zwar 50 Mol-% **2a**, führte aber problemlos zur Bildung des erwarteten cyclischen Produkts ohne Zugabe eines Tensids. Es ist zu vermuten, dass die Anwesenheit der polaren PEG-Linker die Löslichkeit von **2a** in der wässrigen Phase verbesserte (S. Varay,
- C. Gauzy, F. Lamaty, R. Lazaro, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6787–6790).
- [15] Bezuglich eines weiteren bemerkenswerten Beispiels siehe Lit. [30].
- [16] Ł. Gułajski, P. Śledź, A. Lupa, K. Grela, *Green Chem.* **2008**, 10, 279–282.
- [17] a) Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8281–8282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8103–8104; b) S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3339–3343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3275–3279; c) D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3872–3874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3798–3800.
- [18] a) a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943; eine ausgezeichnete Untersuchung zur Bildung von Oligomeren als Intermediate in der RCM; b) J. C. Conrad, M. D. Eelman, J. A. Duarte Silva, S. Monfette, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1024–1025.
- [19] Übersichten über Kreuzmetathesen: a) A. J. Vernall, A. D. Abell, *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 93–105; b) S. Blechert, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900–1923; c) H. E. Blackwell, D. J. O’Leary, A. K. Chatterjee, R. A. Washenfelder, D. A. Bussmann, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58–71; d) ein allgemeines Modell für die Selektivität in Olefin-CMs: A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360–11370.
- [20] a) P. A. Lovell, M. S. El-Aasser, *Emulsion Polymerization and Emulsion Polymers*, Wiley-VCH, Chichester, 1997; b) A. M. van Herk, *Chemistry and Technology of Emulsion Polymerization*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [21] D. M. Lynn, S. Kanaoka, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 784–790.
- [22] D. D. Manning, X. Hu, P. Beck, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3161–3162.
- [23] D. M. Lynn, S. Kanaoka, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 784–790.
- [24] a) M. Kanai, K. H. Mortell, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9931–9932; b) D. D. Manning, L. E. Strong, X. Hu, P. Beck, L. L. Kiessling, *Tetrahedron* **1997**, 53, 11937–11952; c) E. J. Gordon, W. J. Sanders, L. L. Kiessling, *Nature* **1998**, 392, 30–31.
- [25] J. P. Claverie, S. Viala, V. Maurel, C. Novat, *Macromolecules* **2001**, 34, 382–388.
- [26] D. Quemener, V. Heroguez, Y. Gnanou, *Macromolecules* **2005**, 38, 7977–7982.
- [27] V. Montiel, P. Wehrmann, S. Mecking, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14568–14569.
- [28] B. S. Lee, S. Mahajan, B. Clapham, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3319–3329.
- [29] a) *Solid-Phase Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Burgess), Wiley, New York, 2000; b) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [30] K. J. Davis, D. Sinou, *J. Mol. Catal. A* **2002**, 177, 173–178.
- [31] K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3824–3843.
- [32] H. Arimoto, K. Nishimura, T. Kinumi, I. Hayakawa, D. Uemura, *Chem. Commun.* **1999**, 1361–1362.
- [33] B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1325–1328.
- [34] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinaldo, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 953–956.
- [35] a) Mit einem kürzlich beschriebenen Katalysator kann diese Umsetzung inzwischen sehr effizient in organischen Lösungsmitteln ausgeführt werden: I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrödi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1589–

- 1592; b) M. Bieniek, A. Michrowska, D. L. Usanov, K. Grela, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806–818.
- [36] M. T. Mwangi, M. B. Runge, N. B. Bowden, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14434–14435.
- [37] R. H. Grubbs in *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis* (Hrsg.: I. T. Horvat, F. Joo), Kluwer, Amsterdam, **1995**, S. 15.
- [38] B. Mohr, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1996**, *15*, 4317–4325.
- [39] D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1627–1628.
- [40] T. A. Kirkland, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904–9909.
- [41] M. R. Buchmeiser, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 549–557.
- [42] Zur Anwendung eines an Tentagel-Harz immobilisierten Hoveyda-Grubbs-Katalysators der ersten Generation in RCM-Reaktionen in Methanol: J. Dowden, J. Savović, *Chem. Commun.* **2001**, 37–38.
- [43] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H. J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204–2207.
- [44] K. Grela, M. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963–966.
- [45] J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6147–6151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965–5969.
- [46] J. P. Gallivan, J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2577–2580.
- [47] a) S. C. G. Biagnini, M. P. Coles, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, M. North, *Polymer* **1998**, *39*, 1007–1014; b) J. D. Rule, J. S. Moore, *Macromolecules* **2002**, *35*, 7878–7882.
- [48] K. Breitenkamp, T. Emrick, *J. Polym. Sci. Part A* **2005**, *43*, 5715–5721.
- [49] D. Samanta, K. Kratz, X. Zhang, T. Emrick, *Macromolecules* **2008**, *41*, 530–532.
- [50] S. H. Hong, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3508–3509.
- [51] T. Rölle, R. H. Grubbs, *Chem. Commun.* **2002**, 1070–1071.
- [52] M. Saoud, A. Romerosa, M. Peruzzini, *Organometallics* **2000**, *19*, 4005–4007.
- [53] a) K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210–4212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4038–4040; b) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318–9325.
- [54] a) K. Grela, A. Michrowska, M. Bieniek, *Chem. Rec.* **2006**, *6*, 144–156; b) A. Michrowska, K. Grela, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 31–43.
- [55] Ł. Gułajski, A. Michrowska, R. Bujok, K. Grela, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *248*, 931–938.
- [56] a) A. Michrowska, K. Mennecke, U. Kunz, A. Kirschning, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13261–13267; b) A. Kirschning, K. Harmrolfs, K. Mennecke, J. Messinger, U. Schön, K. Grela, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3019–3022.
- [57] A. N. Roberts, A. C. Cochran, D. A. Rankin, A. B. Lowe, H. J. Schanz, *Organometallics* **2007**, *26*, 6515–6518.
- [58] A. Michrowska, Ł. Gułajski, Z. Kaczmarśka, K. Mennecke, A. Kirschning, K. Grela, *Green Chem.* **2006**, *8*, 685–688.
- [59] A. Michrowska, Ł. Gułajski, K. Grela, *Chem. Today* **2006**, *24*, 19–22.
- [60] J. B. Binder, I. A. Guzei, R. T. Raines, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 395–404.
- [61] a) D. Rix, H. Clavier, Ł. Gułajski, K. Grela, M. Mauduit, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5397–5405; b) D. Rix, F. Caïjo, I. Laurent, Ł. Gułajski, K. Grela, M. Mauduit, *Chem. Commun.* **2007**, 3771–3773.
- [62] J. P. Jordan, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5244–5247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5152–5155.
- [63] Ł. Gułajski, A. Michrowska, J. Narożnik, Z. Kaczmarśka, L. Rupnicki, K. Grela, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 103–109.
- [64] Eine neuere Übersicht zur Olefinmetathese in ionischen Raumtemperaturflüssigkeiten: a) „Catalytic Alkene Metathesis in Ionic Liquids“: C. Fischmeister in *Metathesis Chemistry, From Nanostructure Design to Synthesis of Advanced Materials* (Hrsg.: Y. Imamoglu, V. Dragutan, S. Karabulut), Springer, Berlin, **2007**, S. 483–501; b) P. Śledź, M. Mauduit, K. Grela, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, im Druck.
- [65] a) E. T. Schipper, O. Sindt, T. Hamaide, P. Lacroix-Desmazes, B. Muller, A. Guyot, M. J. Van den Enden, F. Vidal, J. J. Van Es, A. L. German, A. Montaya-Goni, D. C. Sherrington, H. A. Schoonbrood, J. M. Asua, M. Sjoberg, *Colloid Polym. Sci.* **1998**, *276*, 402–411; b) G. Palaprat, F. Ganachaud, M. Mauzac, P. Hemery, *Polymer* **2005**, *46*, 11213–11218; c) J. M. H. Kusters, D. H. Napper, R. G. Gilbert, A. L. German, *Macromolecules* **1992**, *25*, 7043–7050.
- [66] N. Jarroux, P. Keller, A. F. Mingotaud, C. Mingotaud, C. Sykes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15958–15959.
- [67] A. F. Mingotaud, M. Krämer, C. Mingotaud, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *263*, 39–47.
- [68] T. S. Halbach, S. Mix, D. Fischer, S. Maechling, J. O. Krause, C. Sievers, S. Blechert, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4687–4694.