

Katalytische enantioselektive Olefinmetathese in der Naturstoffsynthese: chirale Metallkomplexe für hohe Enantioselektivitäten und vieles mehr

Amir H. Hoveyda,* Steven J. Malcolmson, Simon J. Meek und Adil R. Zhugralin

Enantioselektivität · Homogene Katalyse · Olefinmetathese · Naturstoffe · Organometallchemie

Chirale Olefinmetathesekatalysatoren bieten einen Weg für die hoch effiziente Synthese enantiomerenangereicherter Moleküle. Synthesen unter Beteiligung derartiger Komplexe können deutlich kürzer und praktischer sein als entsprechende Umsetzungen von enantiomerenreinen Substraten in Gegenwart von achiralen Molybdänalkylidenen oder Rutheniumcarbenen. Damit geht die Forschung auf dem Gebiet der chiralen Katalysatoren über die Entwicklung chiraler Varianten achiraler Verbindungen hinaus, denn ein chiraler Olefinmetathesekatalysator kann nicht nur Zugang zu Produkten hoher Enantiomerenreinheit bieten, sondern darüber hinaus auch Syntheseeffizienzen, Produktselektivitäten und/oder E/Z-Stereoselektivitäten bieten, die mit den achiralen Varianten nicht erreichbar sind. Dieses positive Attribut chiraler Katalysatoren (ob nun in racemischer oder enantiomerenangerechter Form eingesetzt) sollte allgemeingültig sein, d.h. auf andere Formen der chemischen Umwandlung übertragen werden können.

„Die Schönheit der Bilder wohnt hinter den Dingen, die der Ideen vor ihnen, sodass die erste aufhört, uns in Erstaunen zu setzen, wenn wir zu den Dingen vorgedrungen sind, während man die zweite erst begreift, wenn man die Dinge hinter sich gelassen hat.“

Marcel Proust, *Die wiedergefundene Zeit*

Enantiomerenreinheit liefern, sondern auch deutlich effizienter arbeiten.

Wie bei jeder Klasse von Reaktionen gehen Fortschritte in der katalytischen Alkenmetathese mit der Entwicklung produktgerichteter Synthesemethoden einher, und durchaus

könnte man von einem symbiotischen Verhältnis sprechen.^[2] Der Nutzen eines neuen Katalysators und die Vielseitigkeit der damit verbundenen Methoden lässt sich oft am besten im Kontext einer Naturstoffsynthese veranschaulichen.^[2] Noch wichtiger ist vielleicht der Umstand, dass die molekularen Architekturen, die uns die Natur liefert, die Entwicklung neuer Katalysatoren befördern, die immer effizientere und selektivere C-C-Bindungsbildungen ermöglichen. Bemühungen um die Synthese von Naturstoffen spielen seit jeher eine entscheidende Rolle für den Fortschritt in der katalytischen Olefinmetathese, einer verbreitet eingesetzten Reaktionsklasse, die ungeachtet der bemerkenswerten Ergebnisse, die in den letzten rund zwanzig Jahren erreicht wurden, noch immer Raum für den Entwurf neuer Katalysatoren lässt.^[3] Es besteht ein Bedarf an aktiveren, langlebigeren, leichter zugänglichen und modifizierbaren Katalysatoren, um auf anderem Wege unzugängliche Moleküle herstellen zu können, angefangen von Verbindungen mit besonderen biologischen Aktivität bis hin zu Polymerwerkstoffen mit speziellen Eigenschaften.

Beim Entwurf eines chiralen Katalysators wird die Struktur des Moleküls – d.h. die sterischen, aber auch die elektronischen Eigenschaften – in einem Ausmaß verändert,

1. Einführung

In dieser knappen Analyse liefern wir Belege dafür, dass chirale Olefinmetathesekatalysatoren^[1] Synthesewege eröffnen, die Naturstoffe effizienter zugänglich machen als Umsetzungen enantiomerenreiner Substrate in Gegenwart entsprechender achiraler Komplexe. Wir demonstrieren, wie die Forschungen zur enantioselektiven Olefinmetathese zu Katalysatoren geführt haben, die nicht nur Produkte hoher

[*] Prof. A. H. Hoveyda, S. J. Malcolmson, Dr. S. J. Meek, A. R. Zhugralin
Department of Chemistry, Boston College
Chestnut Hill, MA 02467 (USA)
E-Mail: amir.hoveyda@bc.edu

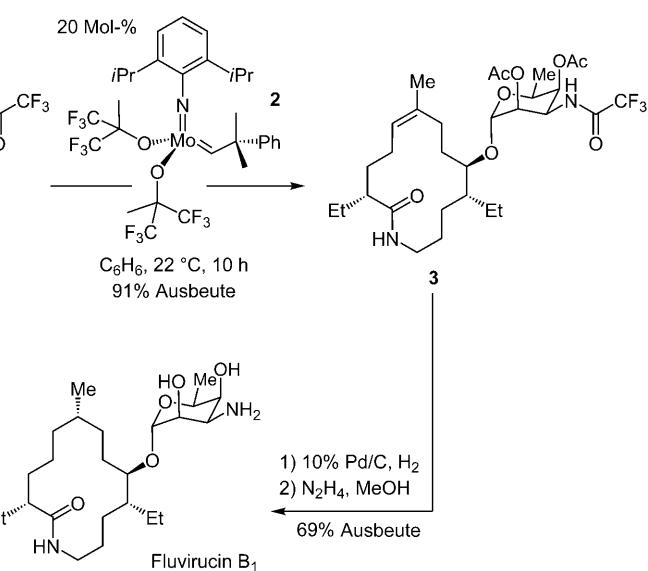
dass ein neuer Typ von Promotor entsteht, der mit einiger Wahrscheinlichkeit ein anderes Reaktivitäts- und/oder Selektivitätsprofil aufweist. Ein chiraler Katalysator muss nicht notwendigerweise in enantiomerenreiner Form eingesetzt werden, und er muss auch nicht ausschließlich dem Zweck einer enantioselektiven Synthese dienen. Ein chiraler Katalysator kann auch eine verbesserte Produkt- oder Regioselektivität bieten oder eine Steuerung der *E/Z*-Selektivität bei Olefinen ermöglichen. Die Forschungen zur enantioselektiven Katalyse gehen daher über die Entwicklung von Metallkomplexen als bloßen chiralen Varianten ursprünglich achiraler Katalysatoren hinaus.

2. Enantioselektive Naturstoffsynthese mit achiralen Olefinmetathesekatalysatoren

Wir beginnen mit einer kurzen Diskussion einer kleinen Auswahl von Totalsynthesen, in denen achirale Olefinmetathesekatalysatoren in Verbindung mit enantiomerenangereicherten Substraten eingesetzt wurden. Das erste Beispiel soll veranschaulichen, in welcher Weise die katalytische Olefinmetathese in der enantioselektiven Synthese oft zum Einsatz kommt; weitere Beispiele demonstrieren, wie die Verwendung eines chiralen Katalysators die Effizienz der Olefinmetathese deutlich zu steigern vermag. Diese Beispiele sind zentral wichtig, um die Bedeutung chiraler Olefinmetathesekatalysatoren verstehen zu können. Anschließend geben wir einen Überblick über Synthesen, bei denen die katalytische enantioselektive Olefinmetathese eine Schlüsselrolle gespielt hat.

2.1. Enantioselektive Synthese von Fluvirucin B₁

Um die Mitte der 90er Jahre berichteten wir über eine Molybdän-katalysierte Makrocyclisierung, die den 14-gliedrigen Lactamring **3** ausschließlich in Form des *Z*-Alkens liefert (Schema 1).^[4] Dieser Fall einer katalytischen Ringschlussmetathese (RCM; ring-closing metathesis) war eines der frühen Beispiele, die aufzeigten konnten, dass derartige Umwandlungen zum Aufbau makrocyclischer Strukturen in einer späten Stufe einer Totalsynthese dienen können – zudem noch mit Substraten mit Lewis-basischen funktionellen Gruppen, die den Katalysator potenziell zu deaktivieren vermögen. Die Totalsynthese von Fluvirucin B₁ zeigte klar auf, welche strategische Bedeutung die reversible Natur der katalytischen Olefinmetathese hat. Anders als die Makrocyclisierung (die ein trisubstituiertes Alken liefert), ist die Homodimerisierung von **1** durch die Reaktion des sterisch weniger gehinderten terminalen Alkens (die ein disubstituiertes Alken liefert) reversibel.^[5] Ein anderer beachtenswerter Aspekt der Totalsynthese ist die hochgradig stereoselektive Bildung des trisubstituierten Olefins ($> 98\% \text{ } Z$)^[6] – ein Attribut, das zu einer wirkungsvollen Lösung des schwierigen Problems der Steuerung der stereochemischen Identität des weit entfernt liegenden, methylsubstituierten stereogenen Zentrums geführt hat (Schema 1).



Schema 1. Enantioselektive Synthese des Fungizids Fluvirucin B₁ mit einer späten Molybdän-katalysierten makrocyclischen Ringschlussmetathese.

Das Dien **1**, das zur Synthese des Makrocyclus **3** eingesetzt wird, ist durch Kupplung der entsprechenden Carbonsäure (erhältlich in hoher Enantiomerenreinheit durch enantioselektive Zirconium-katalysierte Carbometallierung) mit dem erforderlichen Amin (erhältlich durch eine Reaktionsfolge mit einer Titan-katalysierten enantioselektiven Epoxidierung) zugänglich.^[4] Es wird also ein chiraler Katalysator (das Molybdänalkylen **2**) für die Umwandlung eines enantiomerenangereicherten Zwischenprodukts eingesetzt. Eine solche Strategie ist repräsentativ für die Art und Weise, in der verschiedene Typen katalytischer Olefinmetathesen (einschließlich Enin-RCMs, Ringöffnungs-/Kreuzmetathesen und Kreuzmetathesen) häufig in der Synthese enantiomerenangereicherter Produkte eingesetzt werden.^[2,7]

Das Dien **1**, das zur Synthese des Makrocyclus **3** eingesetzt wird, ist durch Kupplung der entsprechenden Carbonsäure (erhältlich in hoher Enantiomerenreinheit durch enantioselektive Zirconium-katalysierte Carbometallierung) mit dem erforderlichen Amin (erhältlich durch eine Reaktionsfolge mit einer Titan-katalysierten enantioselektiven Epoxidierung) zugänglich.^[4] Es wird also ein chiraler Katalysator (das Molybdänalkylen **2**) für die Umwandlung eines enantiomerenangereicherten Zwischenprodukts eingesetzt. Eine solche Strategie ist repräsentativ für die Art und Weise, in der verschiedene Typen katalytischer Olefinmetathesen (einschließlich Enin-RCMs, Ringöffnungs-/Kreuzmetathesen und Kreuzmetathesen) häufig in der Synthese enantiomerenangereicherter Produkte eingesetzt werden.^[2,7]

2.2. Synthesen mit diastereoselektiven Olefinmetathesen

Eine Strategie, die bei enantioselektiven Totalsynthesen verbreitet zum Einsatz kommt, ist die katalytische diastereoselektive Olefinmetathese. In bestimmten Fällen wird ein stereogenes Element, das temporär eingebaut wurde, um die Stereoselektivität der Reaktion zu steuern, in der Folge wieder entfernt. Ein wirkungsvoller chiraler Olefinmetathesekatalysator könnte die Einführung eines solchen stereoselektiven Auxiliars überflüssig machen und so die Gesamt-

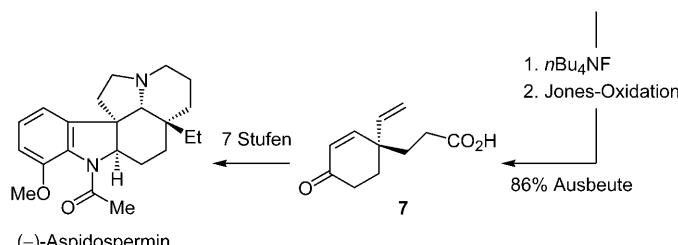
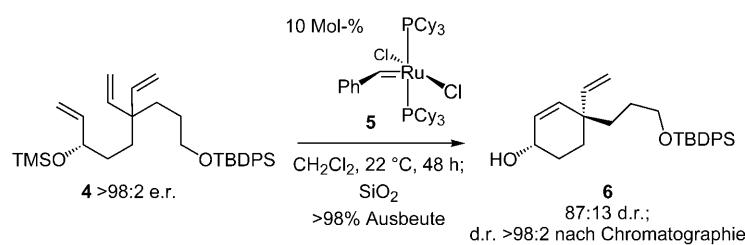
ausbeute des Synthesewegs steigern. Drei illustrative Beispiele werden im Folgenden vorgestellt.

2.2.1. Katalytische diastereoselektive RCM in der Synthese enantiomerenangereicherter Aspidospermine

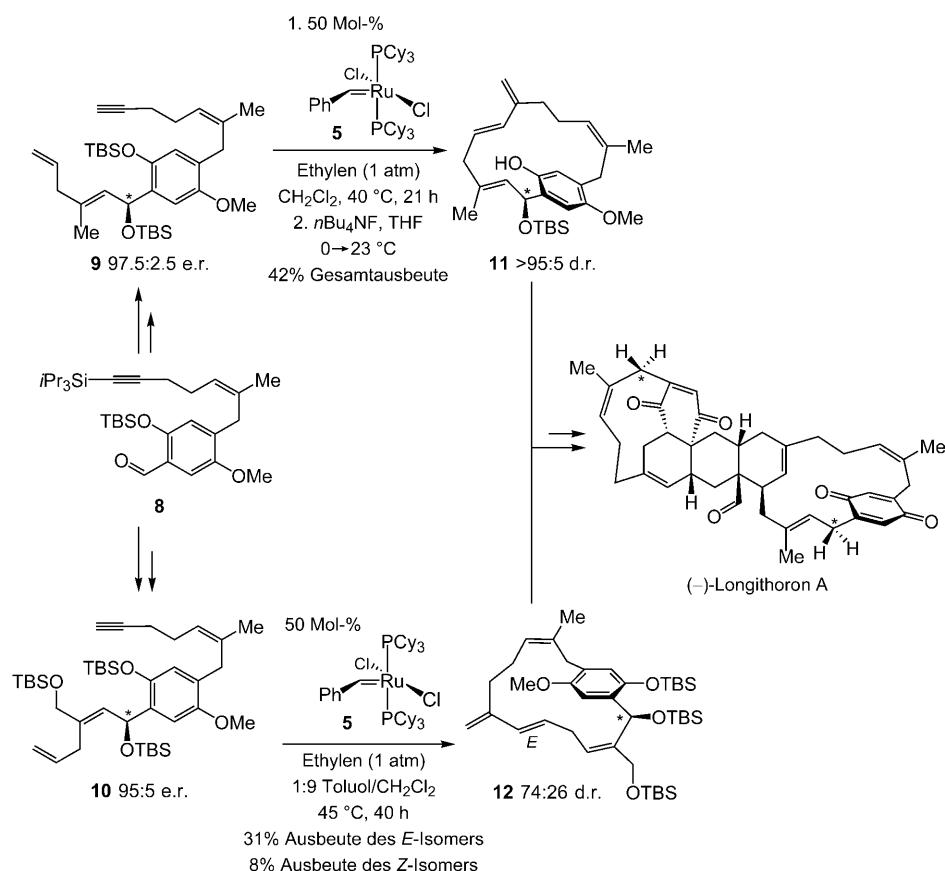
Ein Beispiel für die diastereoselektive RCM eines enantiomerenreinen Substrats findet sich in der Totalsynthese von Aspidospermin (Schema 2).^[8] Die katalytische Cyclisierung des Triens **4**, das auf einem mehrstufigen Weg einschließlich einer Titan-katalysierten enantioselektiven Epoxidierung zugänglich war, wird durch das Rutheniumcarben **5** vermittelt. Die Reaktion liefert nach der Hydrolyse des Trimethylsilyl ethers das Dien **6** mit einem Diastereomerenverhältnis (d.r.) von 87:13. Eine diastereomerenreine Probe (d.r. > 98:2) des chiralen Cyclohexenolprodukts wird nach Chromatographie an Kieselgel erhalten. Im Anschluss an die katalytische RCM wird das ursprüngliche stereogene Zentrum, das zur Erzeugung des stereogenen quartären Kohlenstoffzentrums in **6** genutzt wurde, oxidativ entfernt, um das enantiomerenreine γ,γ -disubstituierte Cyclohexenon **7** zu erhalten, mit dem die Totalsynthese des Aspidospermins abgeschlossen wird. Eine enantioselektive Desymmetrisierung des vom Trien **4** abgeleiteten Enons mit einem chiralen Olefinmetathesekatalysator würde das α,β -ungesättigte Carbonylderivat direkt ergeben und damit das Totalsyntheseschema abkürzen.

2.2.2. Synthese von enantiomerenangereicherter Longithoron A durch zwei diastereoselektive Enin-RCMs

Die in Schema 3 zusammengefasste Totalsynthese von Longithoron A^[9] beruht auf der Verknüpfung der makrocyclischen Polyene **11** und **12**. Die beiden Schlüsselintermediate werden, wenngleich wenig effizient (50 Mol-% Katalysator, unter 50 % Ausbeute), durch diastereoselektive Ruthenium-katalysierte Enin-RCM hergestellt. Während **11** mit d.r. > 95:5 erhalten wird, verläuft die Synthese von **12** weniger selektiv (d.r. 74:26). Die terminalen Alkine **9** und **10**, die die erforderlichen Substrate für die Enin-RCM darstellen, werden durch enantioselektive Addition eines geeigneten Vinyl-



Schema 2. Totalsynthese von Aspidospermin durch katalytische diastereoselektive Ringschlussmetathese. Cy = Cyclohexyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.



Schema 3. Diastereoselektive Enin-Ringschlussmetathese in der Totalsynthese von (-)-Longithoron A. Die stereogenen, Silyloxy-substituierten Kohlenstoffzentren, die zur Steuerung der planaren Stereogenität eingeführt und nachfolgend entfernt wurden, sind durch Sternchen kenntlich gemacht. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

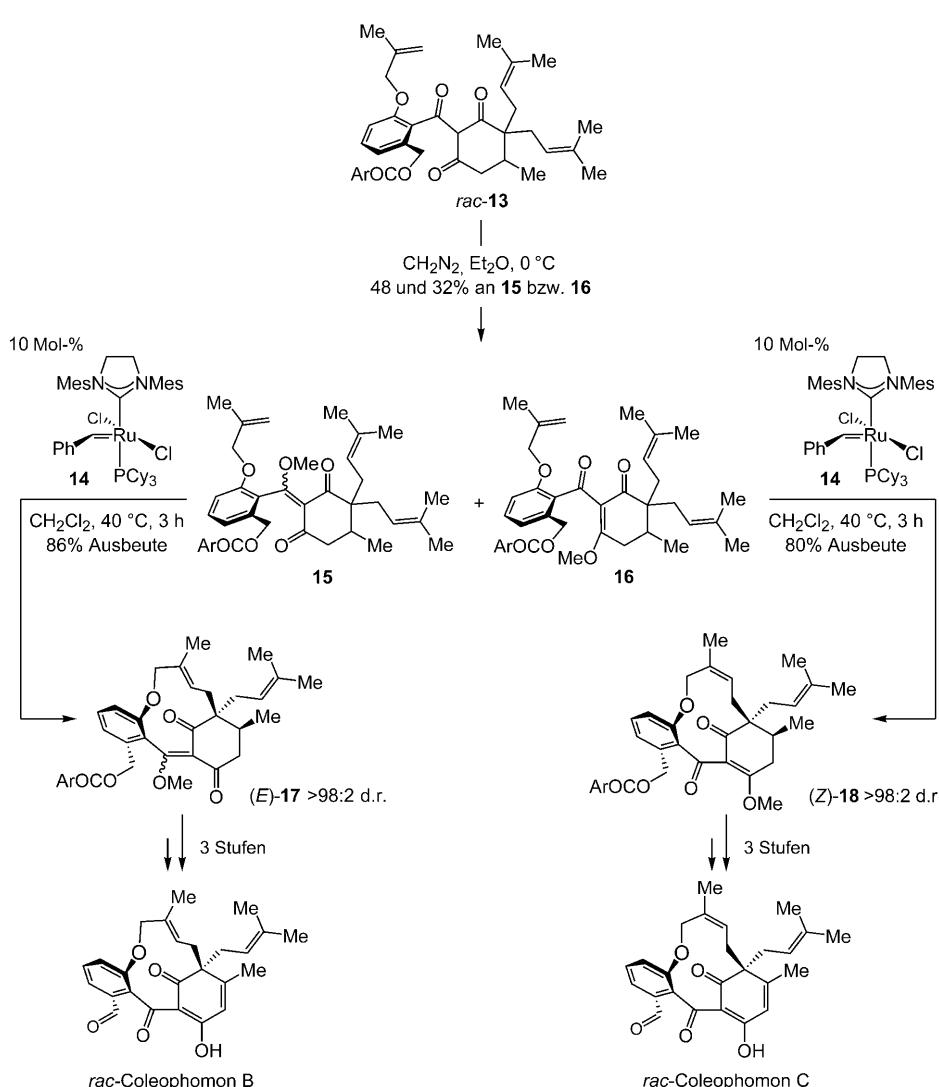
zinkreagens an den Aldehyd **8** in Gegenwart stöchiometrischer Mengen *N*-Methylephedrin synthetisiert.

Die benzylichen stereogenen Zentren der Fragmente **9** und **10** werden zu Beginn eingeführt, um den stereochemischen Verlauf der Enin-RCM zu steuern, die die stereogene Ebene der makrocyclischen *endo*-Dienprodukte **11** und **12** festlegt. Die benzylichen Silyloxygruppen müssen vor Abschluss der Totalsynthese entfernt werden. Ein wesentlich aktiverer (geringere einzusetzende Menge) und effizienterer (höhere Ausbeute) chiraler Katalysator der Enin-RCM^[10] könnte eine unmittelbare Kontrolle über die planare Stereogenität ermöglichen^[11] und auf diese Weise den Zugang zu einem deutlich effizienteren Syntheseweg öffnen.

2.2.3. Steuerung der Atropisomerie durch katalytische RCM in der Synthese der racemischen Coleophomone B und C

Ruthenium-katalysierte diastereoselektive RCMs wurden verwendet, um die Atropisomerie bei der Totalsynthese von *rac*-Coleophomon B und C zu steuern (Schema 4).^[12] Die Behandlung der Tricarbonylverbindung *rac*-**13** mit CH_2N_2 führt zur Bildung eines 3:2-Gemischs von **15** und **16**, die beide

mit dem Rutheniumcarben **14** umgesetzt wurden. Es ist wahrscheinlich, dass der Metallkomplex zuerst mit der sterisch besser zugänglichen, 1,1-disubstituierten Doppelbindung in **15** und **16** reagiert. Die RCM des resultierenden Carbens mit einer der beiden diastereotopen Prenylgruppen legt die Struktur des quartären Kohlenstoffzentrums fest und vermittelt dabei die stereoselektive Bildung der elfgliedrigen Ringe **17** und **18**. Bemerkenswert ist, dass der Ringschluss von **15** ausschließlich das *E*-Olefin liefert, der von **16** dagegen das *Z*-Olefin **18**. Beide Reaktionen sind diastereoselektiv (> 98%), wobei die Prenyleinheit in *syn*-Stellung zur benachbarten Methylgruppe an der RCM teilnimmt. Eine stereoselektive Desymmetrisierung des Triens **13** durch einen geeigneten chiralen RCM-Katalysator würde unmittelbar zu den gewünschten Zielstrukturen **17** und **18** führen. Dieser Fall wirft die faszinierende Frage auf, ob man durch Veränderungen an der Katalysatorstruktur in der Lage sein könnte, wahlweise das trisubstituierte *E*- (Coleophomon B) oder *Z*-Isomer (Coleophomon C) zugänglich zu machen.

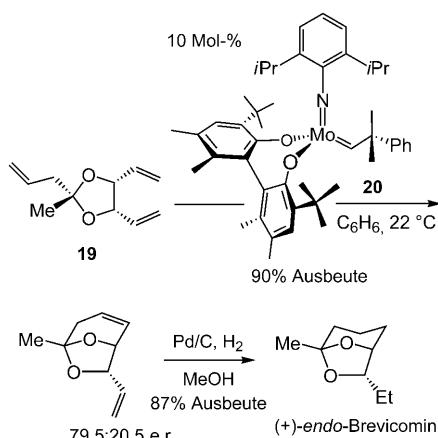


Schema 4. Steuerung der Atropisomerie in der Totalsynthese der *rac*-Coleophomone B und C.
Ar = *p*-BrC₆H₄; Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂.

3. Synthese von Naturstoffen mit enantiomerenreinen chiralen Olefinmetathesekatalysatoren mit C₂-symmetrischem Diolat

3.1. Synthese von *endo*-Brevicomin durch Molybdän-katalysierte enantioselektive RCM

1999, kurz nach der Veröffentlichung des ersten effektiven chiralen Katalysators für die enantioselektive RCM,^[13] wurde eine Totalsynthese von *endo*-Brevicomin vorgestellt (Schema 5).^[14] Die Desymmetrisierung des *meso*-Acetals **19** wird durch das Molybdändiolat **20** vermittelt und führt mit 90% Ausbeute zu einem bicyclischen Acetal mit einem Enantiomerenverhältnis (e.r.) von 79.5:20.5; nachfolgende katalytische Hydrierung liefert die Zielverbindung. Der einzige wirkungsvolle Katalysator, der seinerzeit verfügbar war, war der Komplex **20**; eines der chiralen Molybdänalkylidene,^[2a] die seither entwickelt worden sind, kann das gewünschte bicyclische Acetal wohl mit einer verbesserten Enantiomerenreinheit liefern. Allerdings verlaufen alle Ruthenium-katalysierten enantioselektiven RCMs, über die bislang berich-



Schema 5. Synthese von (+)-endo-Brevicomin durch enantioselektive Ringschlussmetathese.

tet wurde, nur dann mit hoher Selektivität (e.r. \geq 95:5), wenn das Substrat trisubstituierte Doppelbindungen aufweist.^[15]

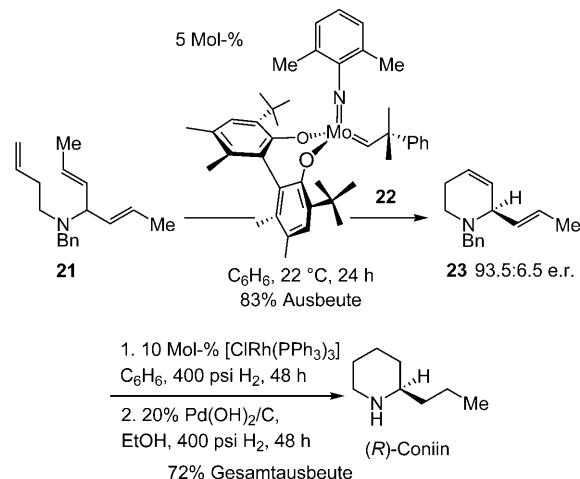
3.2. Totalsynthese von Coniin durch enantioselektive RCM von Substraten mit tertiären Aminfunktionen

2005 wurden die ersten Beispiele für die enantioselektive Olefinmetathese von Substraten mit Lewis-basischen Aminen beschrieben.^[16] Die katalytische Aktivität mehrerer chiraler Molybdändiolate (so wie **20** in Schema 5) wurde untersucht, und es wurde gefunden, dass die entsprechenden enantioselektiven RCMs azacyclische Strukturen mit einem e.r. von 99:1 liefern können. Ruthenium-Katalysatoren wurden, zumindest in bestimmten Fällen, durch die in dieser Studie eingesetzten Aminsubstrate inhibiert.^[17]

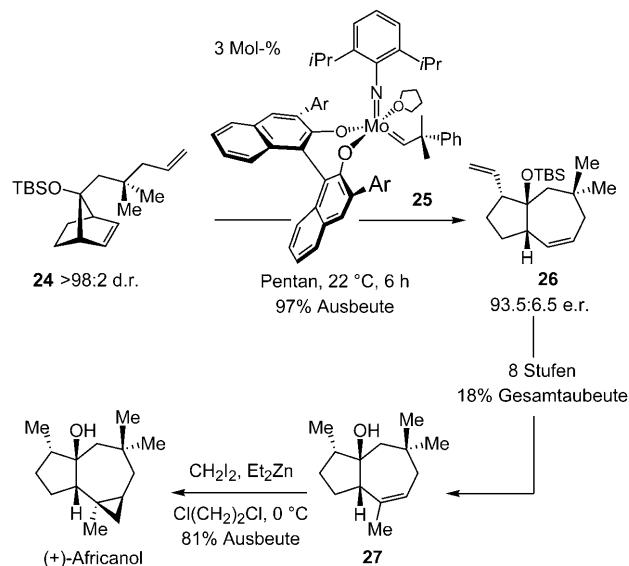
Die Herstellung von enantiomerenangereichertem Coniin, einem neurotoxisch wirkenden Piperidinderivat der Schierlingspflanze, demonstriert den Nutzen der oben erwähnten Klasse von katalytischen Umwandlungen. Die Molybdän-katalysierte RCM des Benzylamins **21** mit dem chiralen Mo-Katalysator **22** (5 Mol-%) führte in 83 % Ausbeute zum ungesättigten Piperidin **23** (Schema 6). Eine nachgeschaltete, zweistufige Reaktionsfolge ergab das giftige Alkaloid.^[16]

3.3. Enantioselektive Synthese von Africanol durch Ringöffnungs-/Ringschlussmetathesen

Eine Anwendung der katalytischen enantioselektiven Ringöffnungs-/Ringschlussmetathese (RORCM) wurde 2004 im Zusammenhang mit der Totalsynthese von Africanol vorgestellt.^[18] Die Behandlung des tertiären *meso*-Silylathers **24** (der als einzelnes Diastereomer durch stereoselektive Alkylierung eines Norbornenons erhalten wurde) mit dem chiralen Alkylid **25** (3 Mol-%) führte in 97 % Ausbeute mit einem e.r. von 93.5:6.5 zur Bildung von **26** (Schema 7). Mit einem einzelnen katalytischen Prozess konnte somit eine bicyclische Struktur hergestellt werden, die nahezu alle gewünschten stereochemischen Attribute aufwies, einschließlich



Schema 6. Totalsynthese von Coniin durch enantioselektive Ringchlussmetathese. Bn = Benzyl.



Schema 7. Synthese von Africanol durch enantioselektive Ringöffnungs-/Ringschlussmetathese. Ar = 2,4,6-iPr3C6H2.

lich des stereogenen quartären Kohlenstoffs mit der für die Bildung von enantiomerenangereichertem Africanol passenden Konfiguration.

Zur Überführung von **26** in **27** (Schema 7) waren acht weitere Umwandlung notwendig, darunter zwei nichttriviale Prozesse: 1) eine positionsselektive Reaktion des cyclischen Alkens zu einem trisubstituierten Olefin mit einem Methylsubstituenten an der gewünschten Stelle und 2) die Umwandlung der Vinyl- in die geforderte Methylgruppe. Die etwas längliche Reaktionsfolge von **26** zu **27** weist auf eine charakteristische Eigenart katalytischer Desymmetrisierungen mittels enantioselektiver Olefinmetathesen hin, nämlich dass die Produkte, die aus solchen Prozessen hervorgehen, möglicherweise nicht das gewünschte Substitutionsmuster an den Doppelbindungen haben und/oder dass die Doppelbindungen schwer differenzierbar sind. In den in den Schemata 5 und 6 aufgeführten Beispielen wird das Problem der posi-

onsselektiven Oleinfunktionalisierung umgehen, indem sämtliche Alkenfunktionen des Produkts einer katalytischen Hydrierung unterworfen werden. Eine alternative Strategie für die Synthese des Africanols könnte sich einer katalytischen enantioselektiven RORCM des entsprechenden enantiomerenreinen trisubstituierten Norbornylalkens bedienen. Der Entwurf einer enantioselektiven Synthese einer solchen chiralen Vorstufe wäre jedoch keineswegs trivial, was erneut die Bedeutung einer enantioselektiven Olefinmetathese unterstreicht.

Schwächen einer Totalsynthese bergen oftmals faszinierende Probleme, die neuartige Lösungsansätze anstoßen können. Die in Schema 7 gezeigte Syntheseroute ist ein typisches Beispiel. Eine effiziente, positionsselektive und vorzugsweise katalytische Überführung eines disubstituierten Alkens in ein trisubstituiertes Olefin würden den für das Africanol entworfenen Olefinmetathese-Ansatz klar verbessern. Eine derartige Umwandlung könnte eine Alkylmetallierung des Olefins mit anschließender β -Hydrid-Eliminierung einschließen (Heck-Prozess).

3.4. Enantioselektive Synthese des Lactonfragments des Anti-HIV-Wirkstoffs Tipranavir

Die Fähigkeit eines chiralen Katalysators, ein einfaches, achirales Molekül mit hoher Enantiomerenreinheit in ein wertvolles chirales Molekül umzuwandeln, wird bei der Synthese von Tipranavir, einem Inhibitor der HIV-Protease, genutzt.^[19] Das achirale Substrat **28** wird in das chirale Produkt **29** umgewandelt, das auf andere Weise nur schwierig in nicht-racemischer Form zugänglich wäre. Die Reaktion gelang mit dem chiralen Katalysator **25** (5 Mol-%; Schema 8). Die Synthese von **29** (e.r. 95.5:4.5) unterstreicht erneut das Potenzial der katalytischen enantioselektiven Olefinmetathese zur Synthese von Molekülen, die mit achiralen Katalysatoren und enantiomerenangereicherten Substraten nicht leicht erhält-

lich sind.^[20] Letzterer Ansatz würde eine effiziente Methode für den enantioselektiven Aufbau des O-substituierten, stereogenen quartären Kohlenstoffzentrums im Substrat erfordern. Trotz der Fortschritte, die in jüngerer Zeit erzielt werden konnten, sind effiziente und leicht durchführbare Methoden – und hier insbesondere katalytische Varianten – für die Synthese tertärer Alkohole mit hoher Enantiomerenreinheit bislang kaum verfügbar.^[21]

Eine weitere Besonderheit der in Schema 8 gezeigten Reaktionsfolge betrifft die Differenzierung der beiden Doppelbindungen in **29**. Die positionsselektive Allyloxidation (Pyridiniumchlorochromat, CH_2Cl_2 , 80 °C) des cyclischen Allylethers schafft die Grundlage für eine Rhodium-katalysierte Hydrierung (mit 3 Mol-% $[\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3]$) zur Erzeugung des gewünschten Lactons und der *n*-Propyl-Seitenkette.

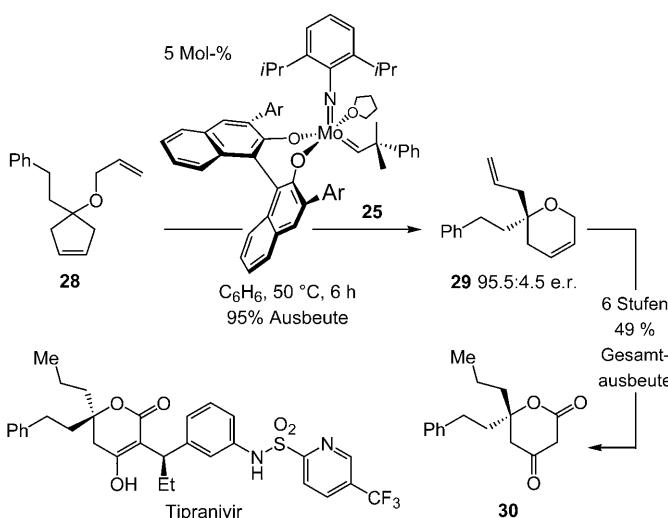
4. Enwurf, Synthese und Anwendung von Olefinmetatheskatalysatoren mit stereogenem Molybdänzentrum

4.1. Enantioselektive Synthese von Quebrachamin durch anspruchsvolle RCM

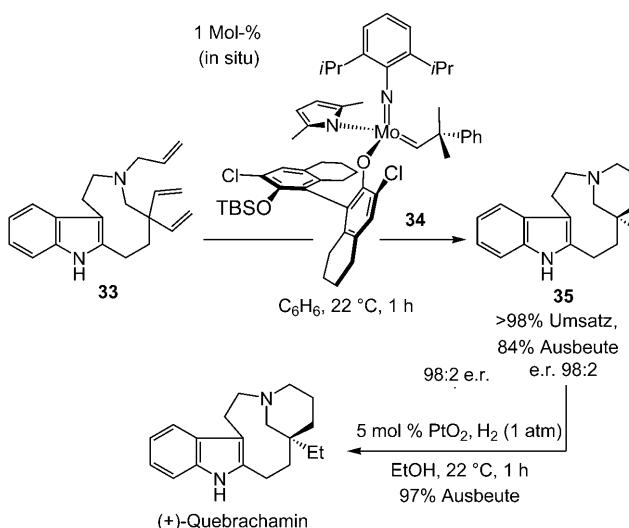
Anwendungen der katalytischen enantioselektiven Olefinmetathese in der Naturstoffsynthese sind noch immer recht selten, verglichen mit der Unzahl von Synthesen komplexer Moleküle, die mit den entsprechenden achiralen Katalysatoren ausgeführt werden.^[22] Ein Grund ist sicher darin zu suchen, dass die Suche nach möglichen Zielmolekülen oft erst nach der Entwicklung einer Synthesemethode beginnt. Dies hat zur Folge, dass bestehende Syntheseprotokolle nicht immer die ideale Lösung für eine ganz bestimmte Anwendung in der Totalsynthese bieten. Es könnte mithin zweckmäßiger sein, zunächst die direkteste Route zu suchen und diese dann durch einen effektiven, enantioselektiven katalytischen Prozess zu verfeinern. Die Wirksamkeit der verfügbaren chiralen Komplexe kann dann evaluiert werden, und etwaige Mängel ließen sich durch ein neues Katalysatordesign beseitigen.

Im obigen Sinne wurde kürzlich eine enantioselektive Synthese des *Aspidosperma*-Alkaloids Quebrachamin entwickelt (Schema 9).^[22] Die Totalsynthese wurde dahingehend konzipiert, dass sie den gegenwärtigen Stand der Olefinmetatheskatalysatoren ausreizen und als Ausgangspunkt für die Katalysatorentwicklung dienen sollte. Die spät erfolgende RCM von **33** erfordert den Ringschluss mit einer der beiden sterisch gehinderten Vinylgruppen an einem dicht substituierten, quartären Kohlenstoffzentrum^[23] in Gegenwart eines Lewis-basischen tertiären Amins. Molybdändiolate wie **20** (Schema 5) versagen in der Synthese des gewünschten Tricyclus **35**, auch unter energischen Bedingungen (bis 50 Mol-% Katalysator, 80 °C, 48 h). Mit einem chiralen Rutheniumkatalysator wie **37** (Schema 10) wurde nur *rac*-**35** mit geringer Effizienz erhalten. Selbst mit dem aktiveren achiralen Mo-Komplex **2** (Schema 1) werden Katalysatorkonzentrationen von 30 Mol-% benötigt, um >98% Umsatz (59% Ausbeute) zu erzielen.

Um diesen Mängeln zu begegnen und einen wirkungsvollen Katalysator für die effiziente und enantioselektive



Schema 8. Enantioselektive Synthese des Lactonfragments des HIV-Proteaseinhibitors Tipranavir durch Molybdän-katalysierte Ringöffnungs-/Ringschlussmetathese. Ar = 2,4,6-*i*Pr₃C₆H₂.

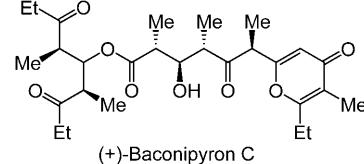
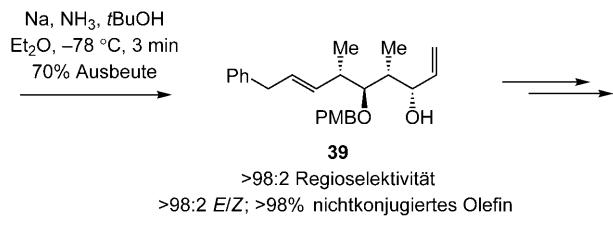
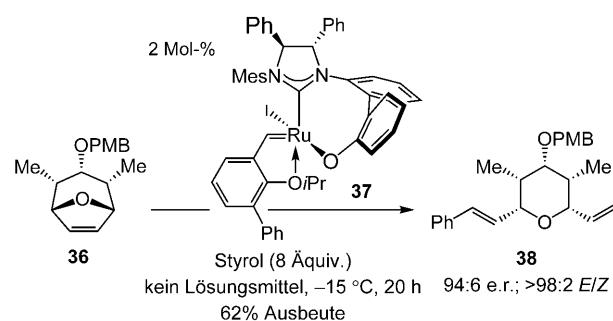


Schema 9. Beispiel für eine Katalysatorentwicklung im Rahmen einer organischen Totalsynthese: Ein Komplex mit stereogenem Mo-Zentrum wurde gezielt als hochwirksamer chiraler Katalysator für die enantioselektive Ringschlussmetathese in der Synthese von Quebrachamin entworfen.

RCM von **33** zu finden, wurde eine neue Klasse von Mo-Komplexen mit einem stereogenen Mo-Zentrum entwickelt, darunter das Monopyrrolid **34**.^[22a] Der Entwurf dieser aktiveren, chiralen Molybdänkatalysatoren gründete sich großteils auf mechanistischen Überlegungen. Eines der mechanistischen Prinzipien ist, dass bei Olefinmetathesen das Metallzentrum fluktuiert und über intermediäre trigonal-bipyramidale oder quadratisch-pyramidale Komplexe invertiert. Unsere Überlegung war, dass die Abwesenheit eines starren zweizähnigen Liganden die Energiebarriere solcher Umwandlungen verringert und damit die Aktivität des Katalysators erhöht. Außerdem wurden, basierend auf aktuellen Studien von Eisenstein und Mitarbeitern,^[24] die stereogenen Mo-Komplexe mit zwei unterschiedlich starken Elektronendonorliganden ausgestattet, z. B. dem stärkeren Pyrrolid und dem schwächeren Aryloxid in **34** (Schema 9). Theoretische Untersuchungen ergaben, dass das Vorhandensein eines Elektronendonorliganden (gegenüber zwei identischen Aryloxiden in chiralen Mo-Diolaten) den stereochemischen Verlauf der Olefinkoordination erleichtert und steuern kann und außerdem die Cycloreversion des Metallacyclobutans beschleunigt. Experimentelle Befunde stützten die obigen Hypothesen: Stereogene Molybdänkomplexe wie **34**, die *in situ* aus dem entsprechenden achiralen Molybdänbispypyrrolid und einem Äquivalent des chiralen Arylkohols präpariert werden (eine Isolierung des Katalysators ist nicht erforderlich), katalysieren problemlos die schwierige RCM (Schema 9). Das gewünschte tetracyclische Dien **35**, das ein quartäres stereogenes Kohlenstoffzentrum enthält, wurde auf diese Weise mit hoher Effizienz (84% Ausbeute) und außergewöhnlicher Enantioselektivität (e.r. 98:2) erhalten.^[25]

5. Synthese von Baconipyron C durch Ruthenium-katalysierte enantioselektive ROCM

Die Totalsynthese von Baconipyron C wurde 2007 beschrieben.^[26] Sie stellt die einzige bislang veröffentlichte Anwendung einer Ruthenium-katalysierten enantioselektiven Olefinmetathese in der Naturstoffsynthese dar. Die Behandlung des Oxabicyclus **36** mit Styrol in Gegenwart des Rutheniumcarbens **37**^[27] (2 Mol-%) liefert das vollständig substituierte Pyran **38** in 62% Ausbeute mit einem e.r. von 94:6 (Schema 10). Der Komplex **37** wird *in situ* durch Be-



Schema 10. Totalsynthese von Baconipyron C durch enantioselektive Ruthenium-katalysierte Ringöffnungs-/Ringschlussmetathese. PMB = *p*-Methoxybenzyl, Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂.

handlung des entsprechenden Silber-NHC-Komplexes (NHC = N-heterocyclisches Carben) mit einem achiralen Ru-PCy₃-Komplex und NaI erzeugt. Eine Isolierung oder Aufreinigung des Katalysators ist nicht erforderlich. Der chirale Ru-Katalysator liefert nicht nur hohe Enantioselektivitäten: Die ROCM mit **37** ist zudem auch deutlich effizienter als entsprechende Reaktionen mit achiralen Carbenen, die ein nichtstereogenes Metallzentrum und einen einzähnigen NHC-Liganden (gegenüber dem stereogenen Ru-Zentrum und dem zweizähnigen NHC von **37**) enthalten.^[28]

In Abschnitt 3.3 wurde bereits erwähnt, dass die effektive Differenzierung von Doppelbindungen innerhalb einer Produktstruktur eine bei katalytischen Olefinmetathesen häufige Herausforderung ist (insbesondere bei Ringöffnungen; siehe Schema 7). Im Fall von **38** werden die Alkenfunktionen durch reduktive Spaltung differenziert (Schema 10), die vollständig

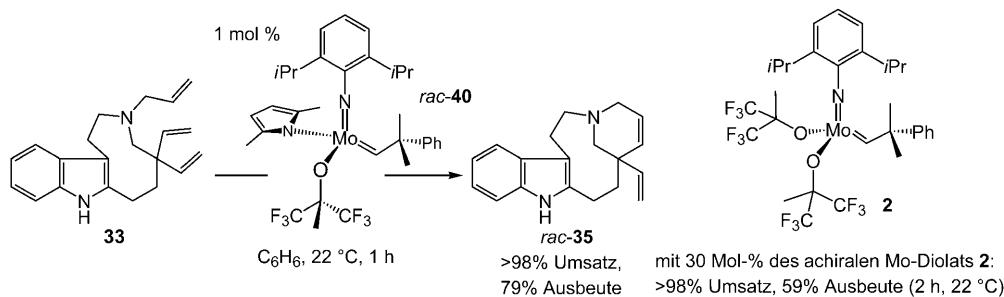
selektiv an der Cinnamyl-C-O-Bindung erfolgt (<2 % des konjugierten Alkens) und auch ausschließlich das *E*-Alken liefert. Das acyclische Dien **39** wurde eingesetzt, um zum Polypropionatkern von Baconipyron C (Schema 10) zu gelangen.

Das Diketonfragment von Baconipyron C wurde durch eine doppelte allylische Alkylierung in Gegenwart eines chiralen Kupferkomplexes mit zweizähnigem NHC-Liganden, der mit dem Rutheniumcarben **37** strukturverwandt ist, synthetisiert. So mit konnten chirale NHC-Liganden, die ursprünglich für den Einsatz in der Ruthenium-katalysierten Alkenmetathese konzipiert worden waren, auf andere Klassen von C-C-Kupplungen übertragen werden.^[29]

In der in Schema 10 gezeigten Reaktionsfolge findet die Umwandlung, an der ein chiraler Olefinmetathesekatalysator beteiligt ist (die Bildung von **38** unter Katalyse des chiralen Rutheniumcarbens **37**), in einer frühen Synthesestufe statt. Demgegenüber enthält die Totalsynthese von Quebrachamin, deren beide abschließenden Umsetzungen in Schema 9 gezeigt sind, eine enantioselektive RCM als vorletzten Schritt. Eine Synthese wie die von Baconipyron C illustriert, dass die katalytische enantioselektive ROCM ohne Lösungsmittel und in einem vernünftigen Maßstab von mehreren Gramm durchgeführt werden kann, sodass eine ausreichende Menge an Material für den Abschluss der Totalsynthese verfügbar gemacht wird. Die in einem späten Stadium erfolgende Bildung von **35** unter Katalyse des chiralen Molybdänalkylidens **34** (Schema 9) unterstreicht einen anderen wichtigen Punkt: Es ist prinzipiell machbar, einen vielstufigen Syntheseplan mit einem vernünftigen Grad an Verlässlichkeit zu entwerfen, der eine katalytische enantioselektive Olefinmetathese einschließt.

6. Mehr als Enantioselektivität: zur Bedeutung chiraler Katalysatoren am Beispiel von Mo-Komplexen

Im Verlauf unserer Suche nach einem effizienten chiralen Komplex, der auf dem Weg zum Quebrachamin die RCM des Triens **33** katalysieren sollte, stießen wir auf eine Klasse chiraler Katalysatoren, die den erforderlichen Prozess enantioselektiv und mit einer deutlich höheren Effizienz als andere, bereits existierende achirale oder chirale Ruthenium- oder Molybdänkatalysatoren initiieren.^[22] Die entscheidende Entdeckung war, dass in Gegenwart von nur 1 Mol-% *rac*-**40** die RCM von **33** binnen 1 h mit mehr als 98 % Umsatz abläuft und das gewünschte Produkt *rac*-**35** in 79 % Ausbeute liefert (Schema 11). Mit dem achiralen Molybdänalkyldien **2** ist die Reaktion weit weniger effizient. Verschiedene achirale Rutheniumcarbene in Konzentrationen von 5 Mol-% liefern in 6 h Umsätze zwischen 35 und 98 %. Ruthenium-katalysierte Umwandlungen generieren einen erheblichen Anteil an Nebenprodukten, und *rac*-**35** konnte nur in 36–65 % Aus-

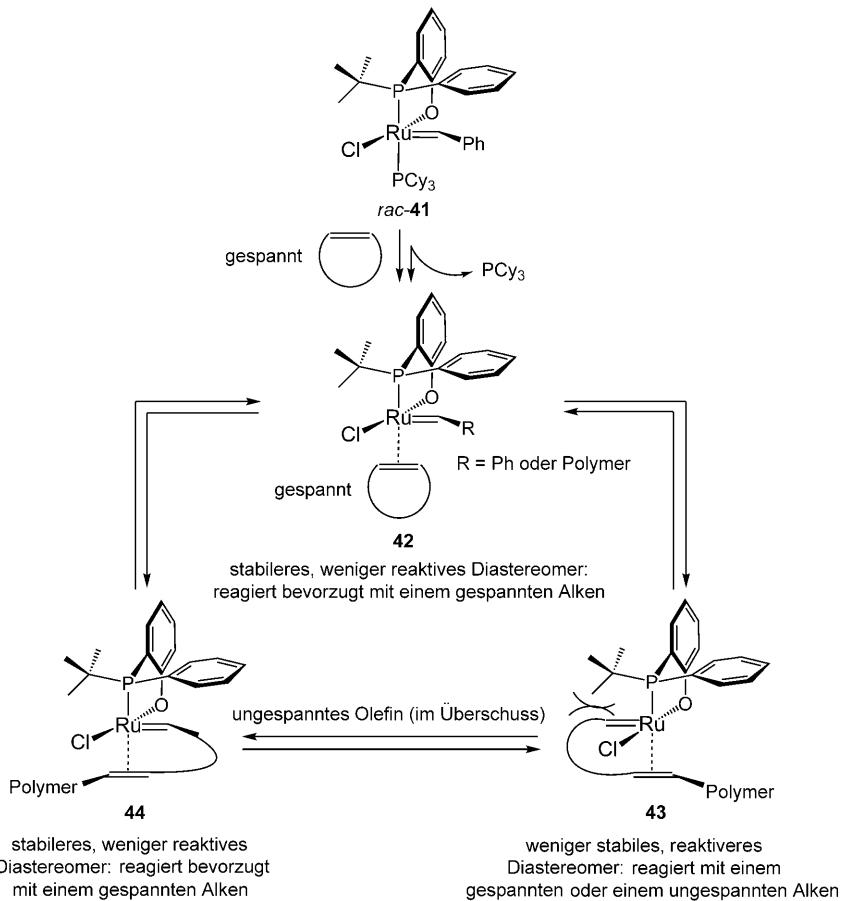


Schema 11. Einsatz eines stereogenen Molybdänkomplexes als außerordentlich effizienter Ringschlussmetathesekatalysator.

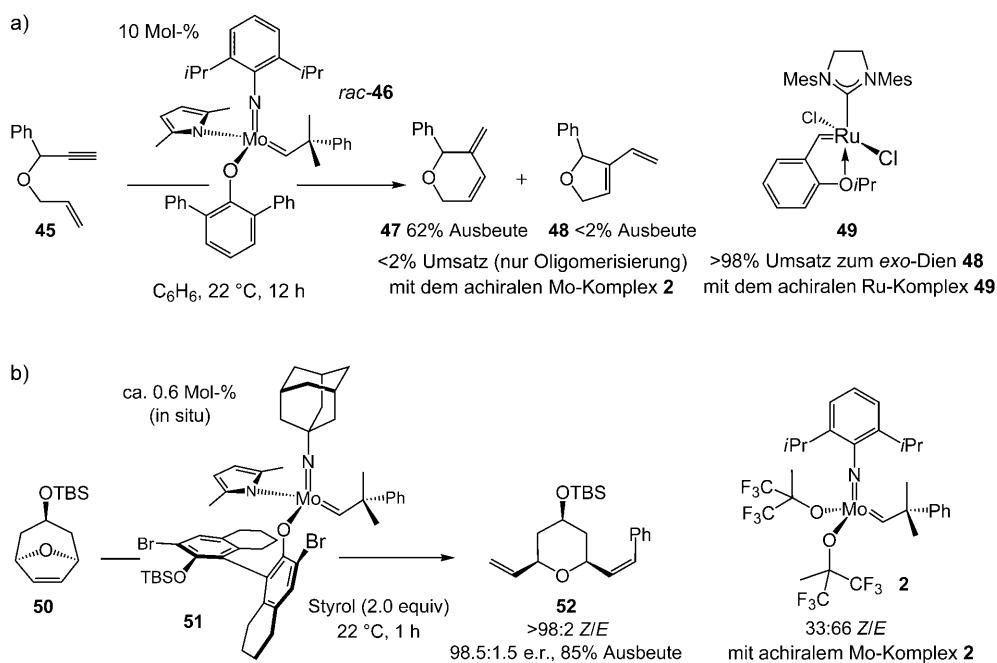
beute gewonnen werden. Um das gewünschte tetracyclische Dien in einer Ausbeute von 83 % isolieren zu können, mussten 7.5 Mol-% eines effizienteren Ru-Komplexes eingesetzt werden.^[22b] Die Befunde zeigen, dass ein chiraler Katalysator ein Reaktivitätsmuster bieten kann, das sich grundlegend von dem der achiralen Variante unterscheidet. Mit anderen Worten können chirale Katalysatoren auch für andere Zwecke als zum Erreichen einer hohen Enantioselektivität dienen.

Der Entwurf eines chiralen Ru-Komplexes, der in racemischer Form für sequenzselektive Copolymerisationen genutzt wurde,^[30] demonstriert eindrucksvoll, wie chirale Katalysatoren ungewöhnliche Selektivitätsprofile liefern können.^[31] Wie Schema 12 zeigt, hat der stereogene Ru-Komplex eine vergleichsweise stabilere diastereomere Form (**41** und **42**), in der sich das Carben neben dem sterisch weniger anspruchsvollen Phenylsubstituenten des Phosphanliganden befindet (Schema 12). Dieses stabile Isomer reagiert bevorzugt mit dem reaktiveren (z.B. gespannten) Alken und führt unter Inversion am Ru-Zentrum zu einem energetisch höheren Stereoisomer (**43**), bei dem das Carben in eine proximale Anordnung zum sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Gruppe gezwungen wird. Der neu gebildete Komplex **43** reagiert mit allen Arten von Alkenen, denn es besteht eine beträchtliche Triebkraft für die Re-Inversion am Ru-Zentrum (um das niederenergetische Metallcarben zu bilden). Auf diese Weise gelingt es, durch Verwendung eines Überschusses des weniger reaktiven Reaktionspartners (gegenüber dem gespannten Alken) eine sequenzselektive Polymerisation mit **rac**-**41** zu erzielen.

Zwei jüngere Beispiele, in denen chirale Olefinmetathesekatalysatoren für andere Zwecke als zur Synthese enantiomerenreiner Produkte eingesetzt wurden, sind in Schema 13 zusammengefasst. Im ersten Beispiel katalysiert der chirale Komplex *rac*-**46** die RCM des Enins **45** unter selektiver Bildung des Dien **47** (Schema 13 a).^[32] Das Fünfring-Dien **48**, das in Reaktionen mit dem Rutheniumcarben **49**^[33] bevorzugt gebildet wird, entsteht hier nicht. Im zweiten Beispiel katalysiert der chirale Mo-Komplex **51** eine hochgradig *Z*-selektive ROCM des Oxabicyclus **50** mit Styrol (*Z/E* > 98:2) (Schema 13 b).^[34] Das achirale Alkyldien **2** liefert hier ein 66:33-Gemisch der *E*- und *Z*-Isomere. Chirale Molybdändiolate wie **20** und **22** (Schema 5 und 6) sowie Ru-Komplexe wie **14** (Schema 4) und **37** (Schema 10) ergeben nur das entsprechende *E*-Alken (*E/Z* > 98:2).^[17d,35] Stereogene Mo-



Schema 12. Racemischer stereogener Rutheniumkatalysator für die sequenzspezifische Polymerisation. Der Erfolg dieser Strategie geht auf den Energieunterschied der beiden Carbendiastereomere des chiralen Komplexes zurück.



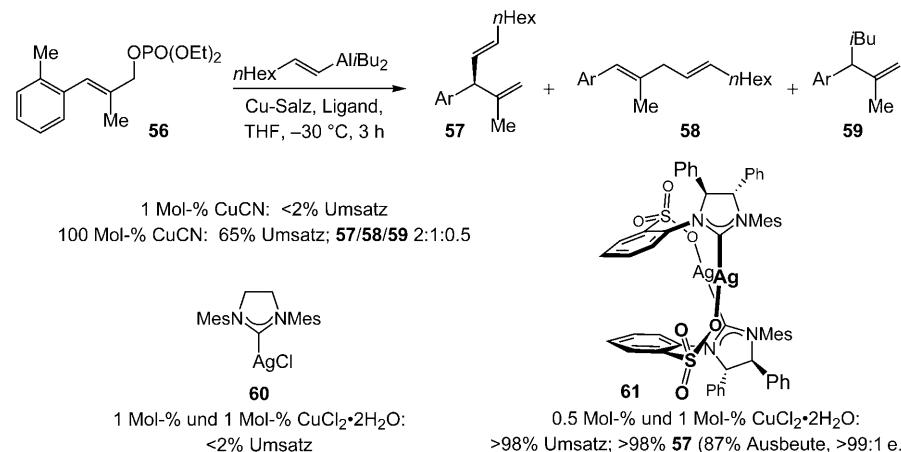
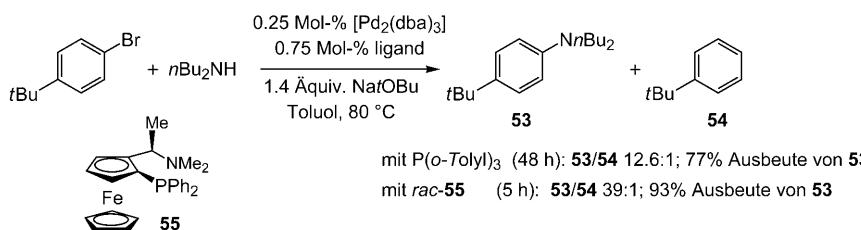
Schema 13. Chirale Olefinmetathesekatalysatoren sind nicht nur für die Synthese von enantiomerenangereicherten Produkten wertvoll, sondern können auch andere Formen der Selektivität erzeugen: a) katalytische Enin-Ringschlussmetathese mit einzigartiger Produktselektivität in Gegenwart eines chiralen Molybdänkatalysators; b) katalytische Ringöffnungs-/Ringschlussmetathese mit außerordentlich hoher Z-Selektivität in Gegenwart eines chiralen Molybdänkatalysators.

Komplexe sind ebenfalls eingesetzt worden, um hochgradig Z-selektive Polymerisationen von Norbornenderivaten zu katalysieren.^[36] Die makromolekularen Systeme, die durch den Einsatz der neuen Molybdänalkylidene erhalten wurden, waren zuvor gänzlich unzugänglich.

Die Anwendung chiraler Katalysatoren zur Steigerung der Reaktionseffizienz oder zur Veränderung von Produktselektivitäten ist nicht auf die Olefinmetathese beschränkt. Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zur Synthese des Anilinderivats **53** waren in Gegenwart von achiralem $P(o\text{-Tolyl})_3$ bedeutend weniger effizient als unter Verwendung von **rac-55** (Ausbeuten von 77 % bzw. 93 %; Schema 14).^[37] Für einen verwandten Palladium-katalysierten Prozess mit Ammoniak wird berichtet, dass es mit dem Josiphos-Liganden, einer chiralen Bisphosphinanvariante von **55**,^[38] am effizientesten ist.

Die allylische Alkylierung des ungesättigten Phosphats **56** in Gegenwart verschiedener Kupfersalze führt entweder zur vollständigen Rückgewinnung des Ausgangsmaterials oder, wenn eine stöchiometrische Menge des Cu-Salzes eingesetzt wird, zu einem Gemisch mehrerer Produkte (**57–59**; Schema 14). Der NHC-Cu-Komplex, der *in situ* durch die Reaktion von achiralem **60** mit $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ gebildet wird, ist in der Alkylierung ähnlich unwirksam. Demgegenüber bewirkt der chirale NHC-Cu-Komplex, der aus **61** und $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ erzeugt wird, 90 % Umsatz und führt darüber hinaus zur selektiven Bildung von **57** (<2 % **58** oder **59**) in Form eines einzelnen Enantiomers (e.r. > 99:1).^[39]

Die allylische Alkylierung, die in Schema 14 gezeigt ist, repräsentiert eine Klasse von Umwandlungen, bei denen ein chiraler Katalysator die Einführung eines neuen positionsselektiven Verfahrens zur C-C-Kupplung ermöglicht, für die es nicht notwendigerweise eine wirkungsvolle nicht-enantioselektive Variante geben muss. Hierin liegt eine entscheidende Lektion für die Katalyse- und Methodenentwicklung: Die Erforschung eines Prozesses, der durch einen achiralen Katalysator vermittelt wird, muss nicht zwangsläufig der Entwicklung einer enantioselektiven Version mit einem chiralen Komplex vorausgehen. Durch die Verwendung eines chiralen Katalysators können wir



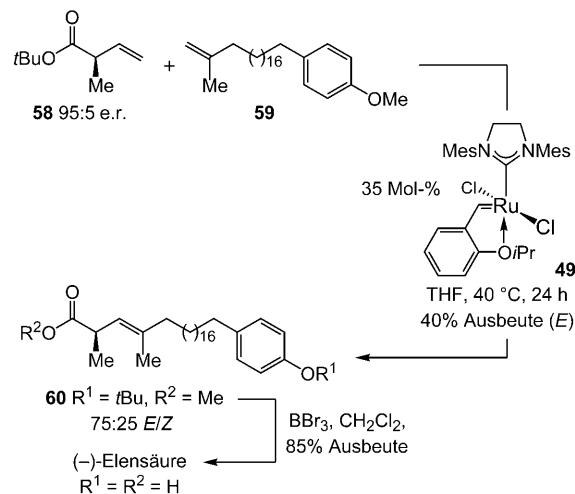
Schema 14. Chirale Palladium- und Kupferkomplexe können Chemoselektivitäten, Regioselektivitäten und Effizienzen erreichen, die den entsprechenden achiralen Katalysatoren überlegen sind: a) Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit einem chiralen Phosphankomplex; b) Kupfer-katalysierte allylische Alkylierung mit einem chiralen N-heterocyclischen Carben. dba = Dibenzylidenaceton.

gut und gerne in der Lage sein, Fragen der Reaktivität und Selektivität anzugehen. Ein chiraler Katalysator kann zuvor unerreichte Reaktivitäten erzielen und zugleich eine enantioselektive Variante bieten. Es ist auch möglich, dass ein chiraler Katalysator außergewöhnliche Reaktivitäten ermöglicht, ohne dabei hohe Stereoselektivitäten zu liefern. Zum Beispiel katalysiert der enantiomerenreine Adamantylimidokomplex **51** (Schema 13b) die zum Quebrachamin führende RCM (**33** → **35**, Schema 9) weitaus effizienter als der achirale Komplex **2** (Schema 1), dies aber mit niedriger Enantioselektivität (e.r. 70:30).^[40]

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die katalytische Olefinmetathese hat in den vergangenen rund zwanzig Jahren einen enormen Einfluss auf die organische Synthese genommen, doch konnten eine Reihe potenzieller Anwendungen infolge mangelnder Katalysatoreffizienzen noch nicht in die Realität umgesetzt werden.^[3] Die hier geführte Diskussion zeigt, dass produktgerichtete Synthesen unschätzbare Anhaltspunkte für den Entwicklungsbedarf bei Katalysatoren geben können. Neben effizienteren Katalysatoren für RCM- und ROM-Prozesse, die verhältnismäßig hohe Katalysatorkonzentrationen erfordern, besteht vor allem ein Bedarf an wirkungsvollen Katalysatoren für stereo-selektive Kreuzmetathesen.^[1] Das in Schema 15 gezeigte Beispiel, das eine ineffiziente Kreuzmetathese zur Bildung eines trisubstituierten Olefins einschließt, ist aufschlussreich.^[7b] In Untersuchungen mehrerer Ruthenium- und Mo-

lybdänkomplexe wurden die besten Resultate mit 35 Mol-% **49** in einer Umwandlung erzielt, die das gewünschte Produkt, (*E*)-**60**, mit nur 75:25 *E/Z*-Selektivität und 40% Ausbeute ergibt. Die Verwendung des Phosphan-substituierten Rutheniumcarbens **14** (Schema 4) führt zu einem Verlust an Enantiomerenreinheit.^[41] Und mit dem achiralen Mo-Komplex **2** (Schema 1) wird eine noch niedrigere *E/Z*-Selektivität von 66:33 beobachtet.^[42] Hohe *E/Z*- oder *Z/E*-Selektivitäten in der Synthese di-, tri- und tetrasubstituierter Alkene durch katalytische Kreuzmetathesen bleiben vorerst außer Reichweite – aber vielleicht wird es eine Klasse von chiralen Katalysatoren sein, die eine wirkungsvolle Lösung für dieses Problem bieten wird. Die hohe *Z*-Selektivität, die mit dem chiralen Mo-lybdänalkylen **51** (Schema 13b) erreichbar ist, spricht dafür, dass dies tatsächlich der Fall sein könnte.



Schema 15. Die Naturstoffsynthese offenbart oft erhebliche Defizite in der Katalysatorentwicklung, wie hier das Beispiel einer ineffizienten Kreuzmetathese in der enantioselektiven Synthese von Elensäure verdeutlicht.

Ein essenzieller Punkt, der sich aus der obigen Diskussion herauskristallisiert hat, ist, dass chirale Katalysatoren nicht allein im Kontext enantioselektiver Prozesse betrachtet werden sollten. Ein chiraler Katalysator kann Reaktivitäten bieten, die jeder achiralen Variante überlegen sein können. Wenn es eine enantioselektive Umwandlung zu entwickeln gilt, sollten anfängliche Reaktivitätsstudien nicht zwangsläufig

fig auf achirale Katalysatoren konzentriert sein. Man fragt sich unweigerlich, wie viele Lösungen für verschiedenste Probleme in der Katalyse verpasst worden sind, weil nur achirale Katalysatoren untersucht wurden.

Wir danken den National Institutes of Health (GM-59426) und der National Science Foundation (CHE-0715138) für die Unterstützung unserer Forschungen auf dem Gebiet der Katalysatorenentwicklung (Mo- und Ru-Komplexe für die Olefinmetathese). Wir danken Professor Richard R. Schrock, Dr. Pamela J. Lombardi, Robert V. O'Brien III, Dr. Ismail Ibrahim, Miao Yu und Dr. Yeon-Ju Lee für hilfreiche Anregungen und zahlreiche Diskussionen.

Eingegangen am 11. August 2009
Online veröffentlicht am 3. Dezember 2009

Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn

- [1] *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [2] a) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4740–4782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592–4633; b) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238; c) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527.
- [3] A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251.
- [4] a) A. F. Houri, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943–2944; b) Z. Xu, C. W. Johannes, S. S. Salman, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10926–10927; c) Z. Xu, C. W. Johannes, A. F. Houri, D. S. La, D. A. Cogan, G. E. Hofilena, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302–10316.
- [5] Beispiele für Anwendungen in der Naturstoffsynthese, die sich die reversible Natur der katalytischen Kreuzmetathese zu Nutze machen: a) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925–5937; b) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 449–451.
- [6] Eine neuere Studie zur Totalsynthese der Fluvirucine B₂–B₅ weist darauf hin, dass die RCM dieser Klasse von Dienen mit Rutheniumcarbenen zur Bildung eines E/Z-Isomerengemisches führt: E. Llacer, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3198–3201. Derartige Beobachtungen legen nahe, dass entgegen der ursprünglichen Vorstellung^[4c] die hohe Z-Selektivität, die in den Reaktionen von Schema 1 beobachtet wird, weitgehend durch das Molybdänalkylen verursacht wird und nicht aus den konformativen Präferenzen des Substrats hervorgeht.
- [7] Beispiele für diese Arten der Totalsynthese aus unserer Forschungsgruppe: a) Ringöffnungs-/Kreuzmetathese: C. W. Johannes, M. S. Visser, G. S. Weatherhead, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8340–8347; b) Kreuzmetathese: K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4690–4691; c) Enin-Ringschlussmetathese: R. R. Cesati III, J. de Armas, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 96–101.
- [8] Y. Fukuda, M. Shindo, K. Shishido, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 749–751.
- [9] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775.
- [10] Die Bildung der makrocyclischen Verbindung **11** ist ein seltenes Beispiel eines *endo*-selektiven Prozesses, der von einem Rutheniumkomplex katalysiert wird; normalerweise liefern Rutheniumcarbene die *exo*-Diene (im Unterschied zu den Molybdänalkylenen). Beziiglich *endo*-selektiver und enantioselektiver molybdänkatalysierter Enin-RCMs: a) R. Singh, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12654–12655; b) Y.-J. Lee, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10652–10661.
- [11] Ein Beispiel für die Steuerung der planaren Stereogenität durch Molybdän-katalysierte enantioselektive RCM: M. Ogasawara, S. Watanabe, L. Fan, K. Nakajima, T. Takahashi, *Organometallics* **2006**, *25*, 5201–5203.
- [12] a) K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, T. Montagnon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3410–3415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3276–3281; b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, C. J. N. Mathison, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8872–8888.
- [13] a) J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041–4042; b) D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720–9721.
- [14] S. D. Burke, N. Müller, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1827–1829.
- [15] a) T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225–3228; b) J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502–12508; c) T. W. Funk, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840–1846.
- [16] E. S. Sattely, G. A. Cortez, D. C. Moebius, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526–8533.
- [17] Beispiele für die Inhibierung der Ruthenium-katalysierten Olefinmetathese in Gegenwart eines Lewis-basischen Amins: a) K. L. Lee, J. B. Goh, S. F. Martin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1635–1638; b) P. Wipf, S. R. Rector, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14848–14849; c) P. Wipf, S. R. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 225–235; d) G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4618–4622; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4534–4538.
- [18] G. S. Weatherhead, G. A. Cortez, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5805–5809.
- [19] K. S. Fors, J. R. Gage, R. F. Heier, R. C. Kelly, W. R. Perrault, N. Wicnienksi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7348–7356.
- [20] D. R. Cefalo, A. F. Kiely, M. Wucherer, J. Y. Jamieson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3139–3140.
- [21] Beispiele für die katalytische enantioselektive Addition eines Kohlenstoffnucleophils an Ketone: a) P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446; b) S.-K. Tian, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195–6196; c) G. C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970–10971; d) R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910–8911; e) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964–8965; f) R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3431–3434; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353–3356; g) D. Zhao, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14440–14441; h) V. Komanduri, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16448–16449; i) J. Siewert, R. Sandmann, P. von Zezschwitz, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7252–7254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7122–7124; j) D. K. Friel, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9942–9951.
- [22] a) S. J. Malcolmson, S. J. Meek, E. S. Sattely, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2008**, *456*, 933–937; b) E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 943–953; c) S. J. Meek, S. J. Malcolmson, B. Li, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16407–16409.
- [23] a) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Christophers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, 2006; b) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105–10146.
- [24] a) X. Solans-Monfort, E. Clot, C. Copéret, O. Eisenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14015–14025; b) A. Poater, X. Solans-

- Monfort, E. Clot, C. Copéret, O. Eisenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8207–8216.
- [25] Die Bildung eines quartären stereogenen Kohlenstoffzentrums durch enantioselektive Olefinmetathese ist relativ selten. Das erste Beispiel einer derartigen Umwandlung findet sich bei: A.-L. Lee, S. J. Malcolmson, A. Puglisi, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5153–5157.
- [26] a) D. G. Gillingham, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3934–3938; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3860–3864. Über eine weitere Anwendung enantioselektiver Ru-katalysierter RCM-Reaktionen in der Naturstoffsynthese wurde vor kurzem erst berichtet: b) T. Funk, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4998–5001.
- [27] J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877–6882.
- [28] Im Unterschied zu Reaktionen, die in Gegenwart stereogener Ru-Katalysatoren mit zweizähnigen chiralen Liganden ausgeführt werden, beobachtet man bei Umwandlungen oxabicyclischer Alkene in Gegenwart eines achiralen Rutheniumcarbens mit einzähnigem NHC-Liganden ein beträchtliches Ausmaß an Oligomerisierung. Die gewünschten ROCM-Produkte wurden in nur 12–30 % Ausbeute isoliert (A. R. Zhugralin, M. Yu, A. H. Hoveyda, unveröffentlichte Ergebnisse). Die mechanistischen Details, die die unterschiedlichen Effizienzen dieser Klasse von Rutheniumcarbenen in ROCM-Reaktionen bedingen, sind Gegenstand einer zukünftigen Veröffentlichung.
- [29] Chirale zweizähnige NHCs, die ursprünglich für die Ruthenium-katalysierte Olefinmetathese entwickelt wurden, wurden auch für andere Katalysen eingesetzt: Kupfer-katalysierte enantioselektive konjugierte Addition: a) K.-s. Lee, M. K. Brown, A. W. Hird, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182–7184; b) M. K. Brown, T. L. May, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1115–1118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097–1100; c) T. L. May, M. K. Brown, C. A. Baxter, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7468–7472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358–7362; Kupfer-katalysierte enantioselektive allylische Alkylierung: d) M. A. Kacprzynski, T. L. May, S. A. Kazane, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4638–4642; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4554–4558; Kupfer-katalysierte Hydrierung: e) Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160–3161.
- [30] M. Bornand, P. Chen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 8123–8125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7909–7911.
- [31] Andere chirale Katalysatoren mit stereogenen Ru-Zentren, die in der Olefinmetathese verwendet wurden (aber nur in racemischer Form): a) A. Fürstner, M. Liebl, C. W. Lehmann, M. Picquet, R. Kunz, C. Bruneau, D. Touchard, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847–1857; b) J. C. Conrad, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11882–11883.
- [32] Siehe Lit. [10b].
- [33] Ruthenium-katalysierte Enin-RCM-Reaktionen: a) M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082–6083; b) N. Dieltiens, K. Moonen, C. V. Stevens, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 203–214; c) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382; d) G. C. Lloyd-Jones, R. G. Margue, J. G. de Vries, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7608–7613; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7442–7447.
- [34] a) I. Ibrahim, M. Yu, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3844–3845; b) A. J. Jiang, Y. Zhao, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16630–16631.
- [35] a) D. G. Gillingham, O. Kataoka, S. B. Garber, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288–12290; b) G. A. Cortez, C. A. Baxter, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2871–2874.
- [36] M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Müller, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7962–7963.
- [37] J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818.
- [38] a) Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028–10030; b) Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586–6596.
- [39] Y. Lee, K. Akiyama, D. G. Gillingham, M. K. Brown, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 446–447.
- [40] S. J. Meek, A. H. Hoveyda, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [41] Ein weiteres Beispiel für die Komplikationen, die sich aus einer unerwünschten Epimerisierung durch phosphorhaltige Rutheniumkatalysatoren ergeben können: 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.
- [42] K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, unveröffentlichte Ergebnisse.