

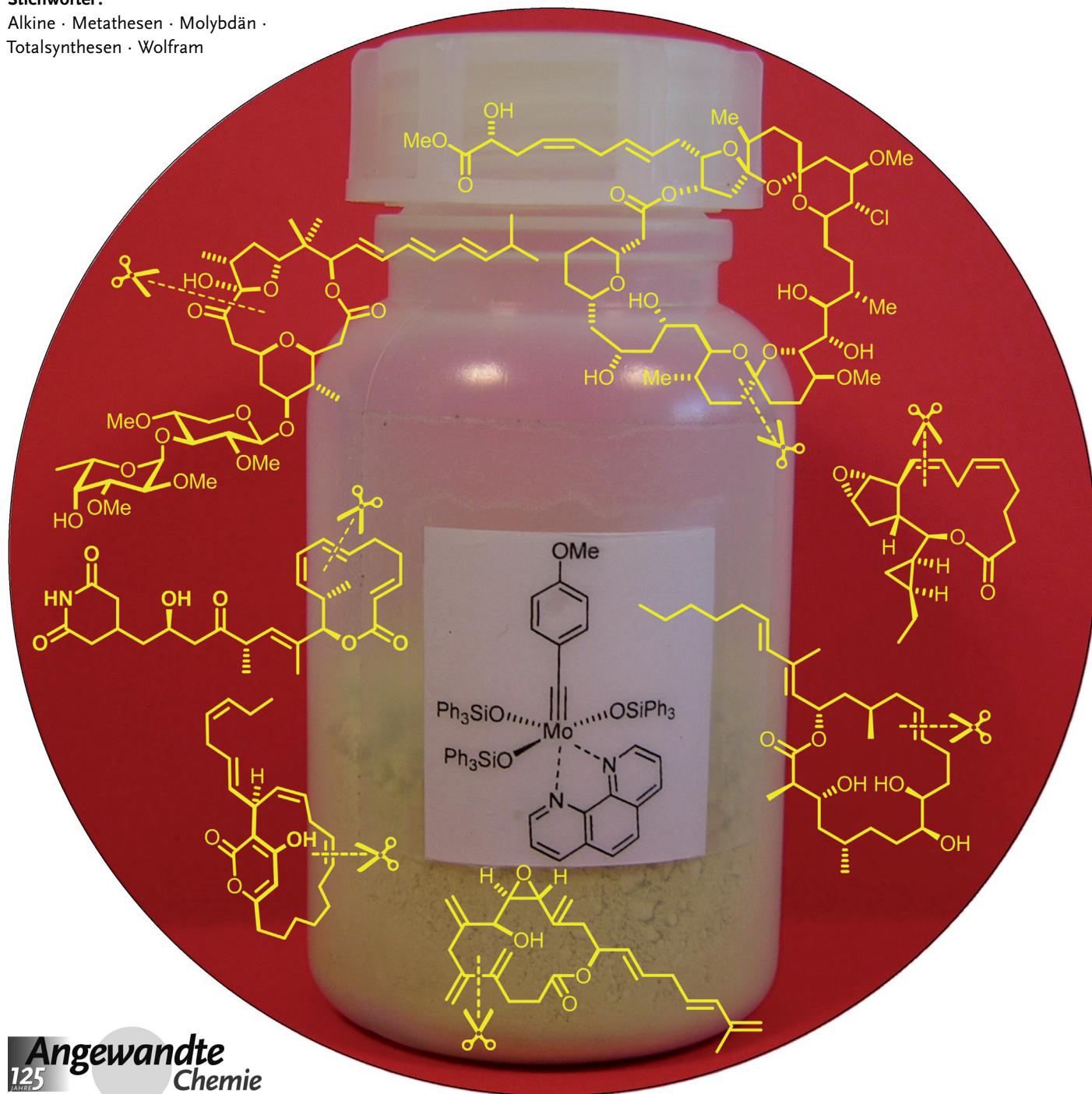


# Alkinmetathese im Aufwind

Alois Fürstner\*

Stichwörter:

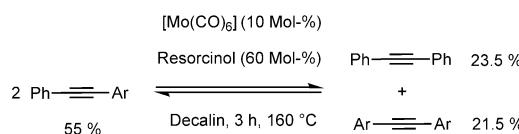
Alkine · Metathesen · Molybdän ·  
Totalsynthesen · Wolfram



Die frühe Entwicklung der Alkinmetathese war nicht frei von einer gewissen Paradoxie: Zwar konnten der vorgeschlagene Mechanismus der Reaktion schnell verifiziert und mehrere effektive Katalysatoren bereitgestellt werden, doch blieben die Auswirkungen auf die Synthesechemie für viele Jahre äußerst bescheiden. In jüngster Zeit scheinen die Dinge jedoch in Bewegung zu geraten: Die außerordentliche Aktivität und Verlässlichkeit der letzten Generation an Alkinmetathese Katalysatoren, im Verein mit ihrer hervorragenden Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen, machen neuartige und wesentlich anspruchsvollere Anwendungen möglich. Werden die so zugänglichen (cyclischen) Alkine anschließend geschickt modifiziert, lässt sich ein breites Spektrum an Strukturmotiven aufbauen. Da zugleich einige der hoch aktiven und selektiven Katalysatoren ohne Schlenk-Technik an Luft gehandhabt und gelagert werden können, sollte nunmehr weitergehenden Anwendungen dieser vielseitigen Reaktion kaum etwas im Wege stehen.

## 1. Einführung

Ursprünglich stammt die Alkinmetathese aus dem Bereich der heterogenen Katalyse. So haben Penella und Mitarbeiter bereits im Jahr 1968 gezeigt, dass 2-Pentin durch  $\text{WO}_3$  auf Kieselgel (6.8 Gewichtsprozent) zu einem Gemisch aus 2-Butin und 3-Hexin umgesetzt wird.<sup>[1,2]</sup> Diese Entdeckung blieb allerdings ohne nennenswerte Konsequenzen, wohl wegen der sehr harschen Reaktionsbedingungen (200–450 °C) und der dabei nicht vermeidbaren, teilweisen Polymerisation des Ausgangsmaterials. Nur wenige Jahre danach schloss die homogene Katalyse auf, als Mortreux und Blanchard zeigten, dass ein Gemisch aus  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  und Resorcinol in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen von 160 °C ebenfalls katalytisch aktiv wird (Schema 1).<sup>[3]</sup> Wegen ihrer



**Schema 1.** Die ursprüngliche Entdeckung der Alkinmetathese in homogener Phase durch Mortreux; die Zahlen beziehen sich auf die gemessenen relativen Mengen des jeweiligen Alkin nach Äquilibrierung des Reaktionsgemisches.

sehr einfachen Durchführung ist diese Methode attraktiv, sodass es nicht an Versuchen zur Optimierung gemangelt hat. Dazu wurden verschiedene Molybdänverbindungen, substituierte Phenole, Lösungsmittel und Additive getestet.<sup>[4–11]</sup> Trotz einiger Fortschritte bleiben jedoch in den meisten Fällen hohe Reaktionstemperaturen unumgänglich. Auch konnte bislang die genaue Struktur der *in situ* erzeugten, eigentlich aktiven Spezies nicht aufgeklärt werden, obwohl wenig Zweifel daran besteht, dass es sich um ein Molybdänalkylidin mit einem oder mehreren Phenolatliganden handelt.

## Aus dem Inhalt

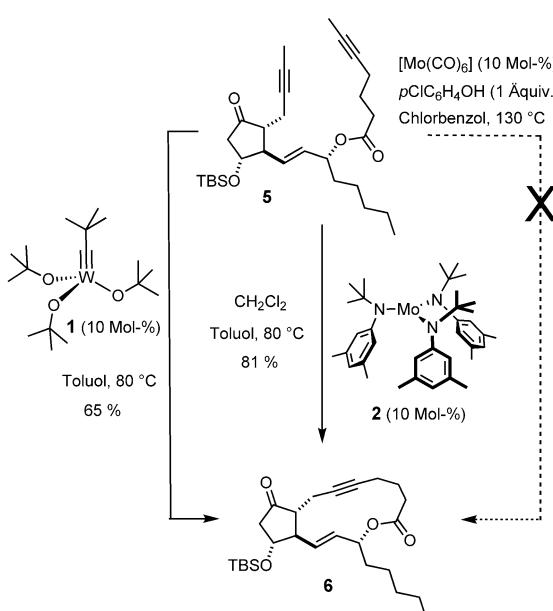
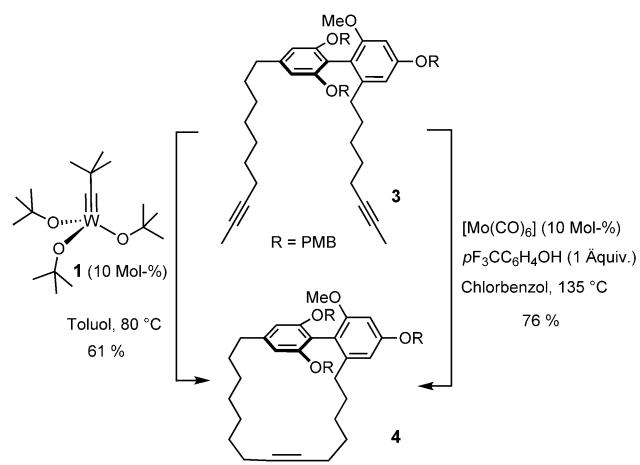
1. Einführung	2861
2. Strukturell definierte Katalysatoren für die Alkinmetathese	2863
3. Ausgewählte Anwendungen	2872
4. Zusammenfassung und Ausblick	2881

muss. Die geringe Konzentration, in der diese Spezies offenbar in Lösung vorliegt, erklärt vermutlich auch die langen Reaktionszeiten, die mit solchen Rezepturen üblicherweise nötig sind.<sup>[3–11]</sup>

Die größte Einschränkung für die Anwendung von Mortreux-Katalysatoren ergibt sich jedoch aus ihrer beschränkten Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Resorcinol oder andere substituierte Phenole müssen normalerweise im Überschuss eingesetzt werden, wobei die Verwendung von  $\geq 1$  Äquivalent relativ zum jeweiligen Substrat nicht unüblich ist. Bei hohen Temperaturen sind (substituierte) Phenole aber keinesfalls inert, sodass polare Substituenten durchaus Schaden nehmen können. Dieser Aspekt wird an den in Schema 2 gezeigten Beispielen deutlich. So ließ sich etwa die Verbindung **3**, die außer aromatischen Ethern keine weiteren Funktionalitäten aufweist, mithilfe von  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  (10 Mol-%)/ $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{OH}$  (100 Mol-%) in Chlorbenzol bei 135 °C in respektablen Ausbeuten in das Cycloalkin **4** überführen, das seinerseits eine unmittelbare Vorstufe für ein natürliches Cyclophan der Turrian-Reihe ist.<sup>[12]</sup> Dagegen versagte ein vergleichbarer Mortreux-Katalysator bei der Synthese des Prostaglandin-Derivats **6** vollkommen und führte lediglich zur Zersetzung des verwendeten Substrats **5**. Es sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Cyclisierung dieser Verbindung weder für das Schrock'sche Wolframalkylidin **1** noch für das Zweikomponentensystem **2**/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ein Problem bildete (siehe Abschnitt 2.2).<sup>[13]</sup>

Bereits ein Jahr nach Mortreux's wegweisender Entdeckung<sup>[3]</sup> schlug Katz einen Mechanismus vor, der ganz der Logik des Chauvin-Zyklus der Olefinmetathese entspricht (Schema 3).<sup>[14]</sup> Demnach geht zunächst eine reaktive Zwi-

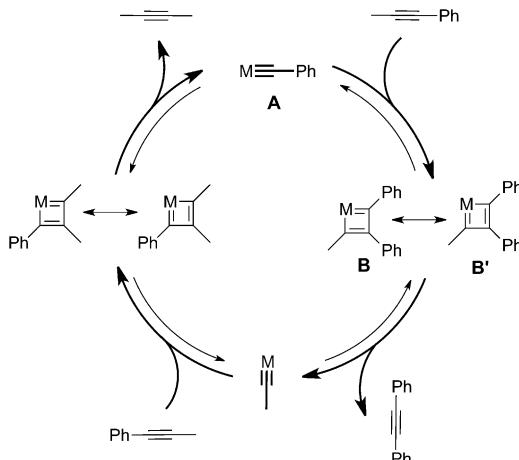
[\*] Prof. A. Fürstner  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
45470 Mülheim/Ruhr (Deutschland)  
Fax: (+49) 208 306 2994  
E-Mail: fuerstner@kofo.mpg.de



**Schema 2.** Direkter Vergleich von Katalysatoren des Mortreux-Typs, die *in situ* aus  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  und substituierten Phenolen erzeugt werden, mit den strukturell definierten Katalysatoren **1** und **2**. PMB = *p*-Methoxybenzyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



Alois Fürstner (geboren 1962) promovierte 1987 an der Technischen Universität Graz (Österreich) unter Anleitung von Prof. H. Weidmann. Nach einem Postdoc-Aufenthalt in der Gruppe von Prof. W. Oppolzer in Genf (Schweiz) und einer Habilitation (1992) in Graz wurde er Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim (Deutschland). Dort wurde er 1998 zum Direktor am Institut befördert. Seine Arbeiten über metallorganische Chemie und homogene Katalyse schließen auch Anwendungen auf die Totalsynthese strukturell komplexer und biologisch relevanter Naturstoffe mit ein. Dafür wurde er mit einer Reihe von Auszeichnungen bedacht, darunter der Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der IUPAC-Thieme-Preis, ein Arthur C. Cope Scholar Award, der Mukaiyama-Preis, der Otto-Bayer-Preis, der Heinrich-Wieland-Preis und die Prelog-Medaille.



**Schema 3.** Darstellung des allgemein anerkannten Mechanismus der Alkinmetathese anhand der Reaktion von 1-Phenyl-1-propin zu Tolan und 2-Butin; um den Umsatz zu vervollständigen, muss letzteres aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

schenstufe **A**, die eine Metall-Kohlenstoff-Dreifachbindung als eigentlich relevante Einheit aufweist, mit dem jeweiligen Alkin eine formale [2+2]-Cycloaddition unter Bildung eines Metallacyclobutadiens **B** ein. Anschließende Cycloreversion aus dem Resonanzextrem **B'** heraus setzt das Produkt frei und regeneriert eine aktive Metallspezies, die mit frischem Substrat die gleichen Elementarschritte durchläuft und so den katalytischen Kreislauf schließt.

Zwar wurden in der Literatur auch andere mechanistische Szenarien auf Basis von Metallacyclopentadienen und/oder Cyclobutadienkomplexen diskutiert, doch gibt es dafür wenig stichhaltige Evidenz.<sup>[7c, 15–17]</sup> Im Gegensatz dazu konnte der Katz-Mechanismus durch eine Reihe klassischer Arbeiten aus dem Labor von Schrock auf eindrucksvolle Weise experimentell verifiziert werden.<sup>[18, 19]</sup> Darin wurde die bemerkenswerte katalytische Aktivität einiger hochvalenter Alkylidinkomplexe des Molybdäns, Wolframs und Rheniums nachgewiesen und überdies gezeigt, dass die daraus abgeleiteten Metallacyclobutadiene echte Zwischenstufen des katalytischen Kreislaufs und nicht etwa Übergangszustände sind. Vermutlich bilden sie sogar den Ruhezustand des Katalysators, zumindest in der damals besonders populären Wolfram-Serie.

Angesichts dieser frühen Durchbrüche lässt sich im Rückblick eine gewisse paradoxe Situation nicht übersehen. So war spätestens seit den frühen 1980er Jahren der Mechanismus der Reaktion geklärt, und es standen mehrere Katalysatoren/Katalysatorsysteme zur Verfügung. Da in rascher Folge auch immer neue Schrock-Alkylidinkomplexe zugänglich wurden, konnten detaillierte Einblicke in das Verhalten dieser Verbindungsklasse gewonnen werden, die den eigentlichen Schlüssel zum Erfolg birgt.<sup>[20, 21]</sup> Erstaunlicherweise blieb jedoch die Anwendung der Alkinmetathese in der organischen Synthese und Polymerchemie weit zurück und im Wesentlichen auf strukturell recht simple Verbindungen beschränkt.<sup>[3–11, 22]</sup> Erst viel später erhielt diese Umsetzung mehr Aufmerksamkeit seitens der Synthesechemiker, wobei die Entwicklung der Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM, ring-

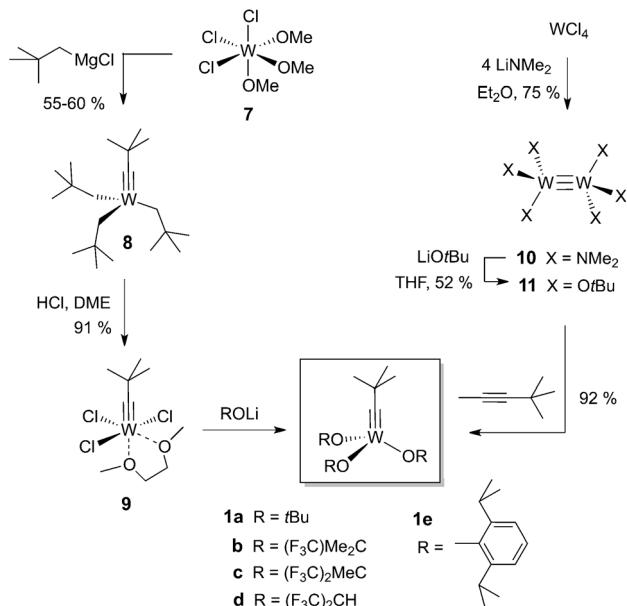
closing alkyne metathesis) kurz vor der Jahrtausendwende eine wichtige Etappe markiert.<sup>[23,24]</sup> Um die jüngsten Fortschritte auf diesem Gebiet, die in diesem Aufsatz zusammengefasst werden,<sup>[25–27]</sup> richtig einordnen zu können, soll jedoch der geneigte Leser zunächst mit den metallorganischen Grundlagen der Reaktion näher vertraut gemacht werden.

## 2. Strukturell definierte Katalysatoren für die Alkinmetathese

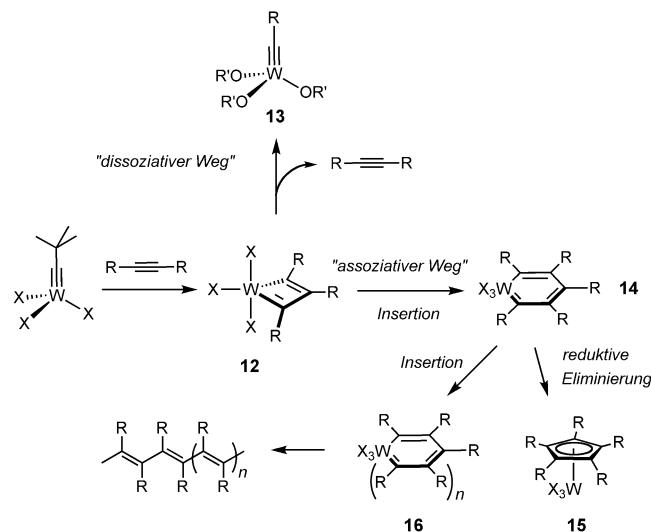
### 2.1. Metallorganische Chemie der Schrock-Alkylidinkomplexe des Wolframs

Gemäß des von Katz vorgeschlagenen Mechanismus sollten Komplexe mit einer Metall-Kohlenstoff-Dreifachbindung die eigentlich katalytisch aktiven Spezies darstellen, doch waren die zum damaligen Zeitpunkt bekannten Fischer-Carbinkomplexe samt und sonders inaktiv. Nach den Konventionen der metallorganischen Chemie werden Verbindungen wie  $[\text{Br}(\text{CO})_4\text{W}\equiv\text{CPh}]^{[28]}$  als „niedervalente“ Spezies und ihre Carbeineinheit als monoanionischer Ligand betrachtet.<sup>[29]</sup> Darin unterscheiden sich solche Fischer-Komplexe von den so genannten Schrock-Alkylidinen, in denen das Metallzentrum in der jeweils höchsten Oxidationsstufe vorliegt, sofern die Alkylidin-Gruppe als trianionischer Ligand gezählt wird.<sup>[19–21,30]</sup> Allerdings sei darauf verwiesen, dass dieser Formalismus nicht völlig frei von Willkür ist; so darf man sich jedenfalls die  $\text{M}\equiv\text{C}$ -Bindung eines typischen Schrock-Alkylidins keinesfalls so stark polarisiert vorstellen, wie es diese Betrachtungsweise nahelegen könnte, obwohl das Alkylidin-Kohlenstoffatom durchaus nucleophilen Charakter aufweist. Da mehrere maßgebliche Übersichtsartikel die Herstellung, Struktur, Bindungsverhältnisse und Reaktivität dieser Verbindungsklasse in großer Tiefe abhandeln,<sup>[19–21]</sup> beschränkt sich dieser Abschnitt auf diejenigen Informationen, die für das Katalysatordesign wesentlich sind.

Alle heute bekannten leistungsstarken Alkinmetathese-Katalysatoren gehören zur Klasse der „hochvalenten“ Schrock-Komplexe, obgleich diese Bedingung allein nicht ausreicht. Dies verdeutlicht ein Blick auf Verbindungen des allgemeinen Typs  $[\text{X}_3\text{W}\equiv\text{CR}]$ . Der Substituent R hat wenig Einfluss auf deren inhärente Reaktivität, da er im ersten Durchlauf des Katalysezyklus verloren geht. Hingegen bestimmt er wesentlich die Stabilität der Komplexe sowie die Geschwindigkeit, mit der die Reaktion initiiert wird; in gewissem Maß hängt von der richtigen Wahl des Restes R auch ab, wie leicht die entsprechenden Komplexe präparativ zugänglich sind. Im Gegensatz dazu sind die anionischen Liganden X von entscheidender Bedeutung (Schema 4). So sind weder der Tris(neopentyl)neopentylidin-Komplex **8**<sup>[31]</sup> noch der Trichlorneopentylidin-Komplex **9** in der Lage, interne Alkine zu metathetisieren.<sup>[32–34]</sup> Verbindung **9** reagiert mit zwei Äquivalenten des Substrats lediglich zu Cyclopentadienylkomplexen des Typs **15** ( $\text{X} = \text{Cl}$ ), in denen das Wolfram-atom formal reduziert vorliegt (Schema 5). Dieser Pfad stellt im Übrigen auch einen möglichen Zerfallsweg für Alkinmetathese-Katalysatoren dar, obgleich dieser Aspekt noch ge-



**Schema 4.** Zwei komplementäre Routen zu Wolfram-Neopentylidin-Komplexen des Typs **1**. DME = 1,2-Dimethoxyethan.



**Schema 5.** Dissoziative und assoziative Reaktionspfade von Wolfram-alkylidin-Komplexen.

nauer untersucht werden sollte. Im Gegensatz dazu war Komplex **1a** mit drei *tert*-Butoxy-Gruppen als anionische Liganden nicht nur historisch gesehen der erste molekular definierte Alkinmetathese-Katalysator, sondern bildet auch drei Jahrzehnte später immer noch den Maßstab, an dem neue Entwicklungen zu messen sind.<sup>[18]</sup> Verbindung **1a** kann auf verschiedene Weise synthetisiert werden: Die klassische Methode von Schrock beruht auf der erschöpfenden Alkylierung einer geeigneten Wolfram(VI)-Vorstufe, bevorzugt  $(\text{MeO})_3\text{WCl}_3$  (**7**); durch zwei konsekutive  $\alpha$ -Eliminierungen entsteht aus dem primär gebildeten Intermediat das gewünschte Alkylidin **8**, das anschließend weiter funktionali-

siert werden kann.<sup>[31,35]</sup> Als Alternative sei die metathetische Spaltung der Metall-Metall-Dreifachbindung des Diwolframkomplexes **11**<sup>[36]</sup> als Herstellungsmethode empfohlen, der seinerseits aus  $\text{WCl}_4$  und  $\text{LiNMe}_2$  zugänglich ist (Schema 4).<sup>[37,38]</sup> Komplex **1** ist heute auch kommerziell erhältlich.

Durch den Platzbedarf der *tert*-Butoxy-Gruppen wird das Wolframzentrum abgeschirmt, die Dimerisierung des Komplexes über Sauerstoffbrücken gehemmt,<sup>[39]</sup> und der Zerfall des Katalysators durch bimolekularen Stoß erschwert.<sup>[40]</sup> Größe allein reicht jedoch für einen guten Liganden nicht aus. So sind weder der Tris(neopentyl)-Komplex **8** noch Komplexe mit sterisch anspruchsvollen  $\text{NR}_2^-$ ,  $\text{SR}^-$  oder Carboxylat-Gruppen in der Lage, Metathesen zu bewirken oder aufrechtzuerhalten.<sup>[32,34,41,42]</sup> Sperrige Phenolate führen hingegen zu aktiven Katalysatoren, was angesichts der Ergebnisse von Mortreux nicht weiter erstaunen mag. Mithilfe des Komplexes **1e**, der 2,6-Diisopropylphenolat-Liganden trägt, konnte aus Reaktionen mit einem Überschuss an 3-Hexin sogar das entsprechende Metallacyclobutadien **12e** isoliert werden (Schema 5).<sup>[43,44]</sup> Es hat eine trigonal-bipyramidal Koordinationsgeometrie, wobei der annähernd planare Wolframacyclobutadien-Ring äquatorial positioniert ist. Weiterhin ermöglichte Komplex **12e** auch eine Reihe kinetischer Untersuchungen, die zeigten, dass die Freisetzung des Produkts aus dem Metallacyclus der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, zumindest im untersuchten Fall. Wie für ein klassisches Schrock-Alkylidin zu erwarten, erwies sich Komplex **1e** als ausreichend nucleophil für Wittig-Reaktionen mit verschiedenen Carbonylverbindungen wie Benzaldehyd, Aceton, Ethylformiat und sogar DMF.<sup>[45]</sup> Dies ist jedoch aus präparativer Sicht unerwünscht, sodass alternative Katalysatoren mit besserem Eigenschaftsprofil gefunden werden müssen, um Anwendungen der Alkinmetathese in der modernen Syntheseschemie zu ermöglichen. Natürlich reagieren Alkylidine vom Typ **1** rasch mit Wasser zu Oxo-Alkyl-Komplexen, die keine Alkinmetathese mehr unterhalten können.<sup>[46]</sup>

Versuche, die Lewis-Acidität des Wolframzentrums durch Austausch der *tert*-Butyloxy-Gruppen gegen verzweigte fluorierte Alkoxide zu justieren, bedürfen an dieser Stelle ebenfalls einer kurzen Diskussion.<sup>[34,47]</sup> So zeigen die Wolframalkylidine **1b–d** (Schema 4) hohe katalytische Aktivität. Auch in diesem Fall gelang es, die entsprechenden Metallacyclobutadien-Zwischenstufen des Typs **12** zu isolieren und zu charakterisieren. Während Komplex **12c** erwartungsgemäß nach dem dissoziativen Katz-Mechanismus reagiert, eröffnen die geringfügig kleineren  $(\text{F}_3\text{C})_2\text{CHO}$ -Gruppen in **12d** einen konkurrierenden assoziativen Pfad (Schema 5). Dabei führt die Einschiebung eines weiteren Alkins zur Ringerweiterung unter Bildung des Metallacyclohexatriens **14**, das sich zu einem bereits oben erwähnten Cyclopentadienkomplex vom Typ **15** umsetzen kann. Sind hingegen weitere Insertionschritte schneller, kommt es letztlich zur Polymerisation des eingesetzten Substrats. Obgleich die so gebildeten Polyacetylene sehr interessante Materialeigenschaften aufweisen, wäre die Polymerisation des Ausgangsmaterials für Anwendungen in der organischen Synthese fatal.

Wie diese Beispiele deutlich zeigen, bedarf es einer sehr sorgfältigen Abstimmung der Ligandeneigenschaften, wobei für ein erfolgreiches Katalysatordesign die genaue Justierung der elektronischen sowie der sterischen Faktoren unabdinglich sind. In diesem Zusammenhang sei auch darauf verwiesen, dass 2-Butin als das kleinste aller internen Acetylendervate am leichtesten einem assoziativen Mechanismus erliegt und polymerisiert wird. Da jedoch bei allen Alkinmetathesen, in denen Substrate mit methylierten Alkineinheiten eingesetzt werden, 2-Butin gebildet wird, ist die effiziente Entfernung dieses Koppelprodukts aus dem Reaktionsgemisch von erheblicher Bedeutung für den Erfolg der Reaktion (siehe Abschnitt 2.7).<sup>[48]</sup>

Die formale 12-Elektronenkonfiguration des Wolfram(VI)-Zentrums in  $[(t\text{BuO})_3\text{W}=\text{CCMe}_3]$  (**1a**) (unter Vernachlässigung der  $\pi$ -Rückbindungsanteile) macht die signifikante Lewis-Acidität dieses Komplexes verständlich (obwohl die tatsächliche Elektronendichte am Metall sicher höher ist). Diese Eigenschaft wird in zahlreichen Reaktionen ersichtlich und setzt der Verwendung dieses Komplexes deutliche Grenzen. Zum Beispiel können mit **1a** keine Substrate metathetisiert werden, die Donorstellen wie etwa Amine, Thioether oder Kronenether-Segmente tragen.<sup>[24,60]</sup> Außerdem führte **1a** in einigen Fällen zur Entschützung von Acetalen oder sogar zur Zerstörung säurelabiler Verbindungen (für repräsentative Beispiele, siehe die Abschnitte 2.4 und 3.3). Der formale Austausch der *tert*-Butoxid-Liganden gegen fluorierte Alkoxide erhöht diesen Lewis-Säure-Charakter weiter. Um dennoch die nötige elektronische Balance zu erreichen, wurden heteroleptische Ligandenumgebungen um das Zentralatom entwickelt, wie dies etwa in den Komplexen **17–19** verwirklicht ist (Abbildung 1).<sup>[49–51]</sup> Verbindung **17**

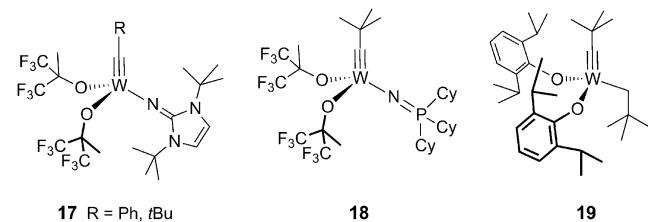


Abbildung 1. Wolframalkylidin-Komplexe mit heteroleptischer Ligandenosphäre. Cy = Cyclohexyl.

zeigt hohe Aktivität, sodass für einige Anwendungen schon 1–2 Mol-% ausreichen; sie ist mit Estern, Ethern, Thioethern, Arylchloriden und Nitrogruppen kompatibel und wurde zur Herstellung von etherverbrückten Metacyclophannen durch RCAM oder Cyclodimerisierung eingesetzt.<sup>[49,52]</sup> Daher erscheint eine ausführlichere Untersuchung der Anwendungsbreite und Toleranz dieses heteroleptischen Komplexes gegenüber funktionellen Gruppen geboten.

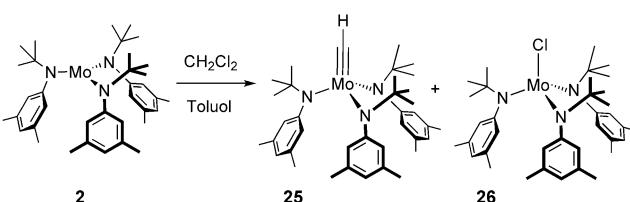
## 2.2. Katalysatoren auf Molybdän-Basis

Schrock hat noch in den 1980er Jahren seine Untersuchungen über Wolframalkylidine auf ähnlich profunde Stu-

dien über verwandte Rhenium- und Molybdänkomplexe ausgeweitet. Obwohl sich Rheniumalkylidine grundsätzlich als Katalysatoren für die Alkinmetathese eignen, fanden sie wegen ihrer geringeren Aktivität insgesamt weniger Resonanz.<sup>[53]</sup> Hingegen waren Molybdänalkylidine sehr erfolgreich, allerdings blieb die Synthese von Verbindungen des Typs  $[X_3Mo \equiv CR]$  zunächst aufgrund von geringen Ausbeuten und Problemen bei der Durchführung in größerem Maßstab schwierig.<sup>[54]</sup>

Überdies erwies sich – im markanten Gegensatz zur Wolfram-Serie – die Stammverbindung  $[(tBuO)_3Mo \equiv CCMe_3]$  (**20**) mit *tert*-Butoxid-Liganden als kaum aktiv;<sup>[54]</sup> analoge Komplexe mit Thiolat- oder Carboxylatgruppen sind ebenfalls ungeeignet. Andererseits zeigten Molybdän-Neopentylidin-Komplexe mit sterisch anspruchsvollen Phenolaten oder fluorierten Alkoxiden gute Aktivitäten, die direkt mit der Größe und dem elektronenziehenden Charakter der Liganden zu korrelieren scheinen.<sup>[54,55]</sup>

Trotz dieser vielversprechenden Eigenschaften bildeten die Schwierigkeiten bei der Synthese solcher Verbindungen auf dem ursprünglich von Schrock entwickeltem Weg ein erhebliches Handicap.<sup>[54]</sup> Auch die Spaltung von  $[(tBuO)_3Mo \equiv Mo(OtBu)_3]$  ist keine echte Alternative, da sie viel weniger sauber verläuft als mit dem entsprechenden Wolframkomplex.<sup>[56]</sup> Eine interessante und möglicherweise recht breit anwendbare Lösung wurde von Cummins und Mitarbeitern beschrieben, die zeigten, dass die Behandlung der Metallaaziridin-Hydrid-Verbindung **21** mit Iod und Trimethylacetylen zu Komplex **22** führt (Schema 6).<sup>[57]</sup> Anschließende Re-

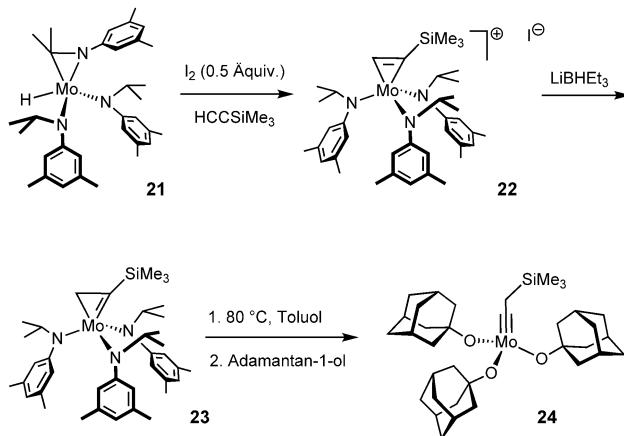


**Schema 7.** Aktivierung von **2** mit  $CH_2Cl_2$  liefert die Komplexe **25** und **26** als Hauptprodukte. Während das terminale Alkylidin **25** nur etwa einen Turnover eingeht, reagiert das Chlorid **26** vermutlich mit dem jeweiligen Substrat unter Bildung neuer Komplexe, die dann für die eigentliche Katalyse verantwortlich zeichnen.

Spaltung von molekularem Stickstoff entwickelt,<sup>[58]</sup> zeigte sich in der Folge, dass **2** auch mit  $CH_2Cl_2$  in Toluol reagiert (Schema 7).<sup>[59,60]</sup> Das dabei gebildete Reaktionsgemisch katalysiert bei leicht erhöhten Temperaturen alle Arten von Alkinmetathesen sehr effizient. Als Hauptprodukte werden dabei der Methylidinkomplex **25**<sup>[61]</sup> und der Chloridkomplex **26** gebildet. Während das terminale Alkylidin **25** aber lediglich einen Turnover bewerkstellt,<sup>[62]</sup> zeichnet **26** im Wesentlichen für die mit dem Zweikomponentensystem **2**/ $CH_2Cl_2$  beobachtete katalytische Aktivität verantwortlich.<sup>[60]</sup> Zwar bleibt im Detail unklar, auf welche Weise sich **26** zu einem aktiven Alkylidin umsetzt. Allerdings ist nicht unplausibel, dass dabei ein Weg beschritten wird, der dem in Schema 6 gezeigten ähnelt. So sei daran erinnert, dass sich bei der Oxidation von **21** mit Iod zunächst ein Molybdän-Iodid-Komplex bildet, der letztlich durch Umsetzung mit einem Alkin zum gewünschten Alkylidin führt.<sup>[57]</sup>

Auf jeden Fall erwies sich die Kombination **2**/ $CH_2Cl_2$  als sehr tolerant gegenüber polaren Gruppen, einschließlich schwach basischer Amine sowie zweiwertigem Schwefel, die den stärker Lewis-sauren Komplex  $[(tBuO)_3W \equiv CCMe_3]$  (**1a**) vollkommen deaktivieren.<sup>[59,60]</sup> Aufgrund dieses bemerkenswerten Anwendungsprofils war die Kombination **2**/ $CH_2Cl_2$  etwa ein Jahrzehnt lang unser bevorzugtes Katalysatorsystem, das sich in einer Reihe anspruchsvoller Syntheseprojekte hervorragend bewährt hat. Einige repräsentative Beispiele werden in Abschnitt 3 näher diskutiert.

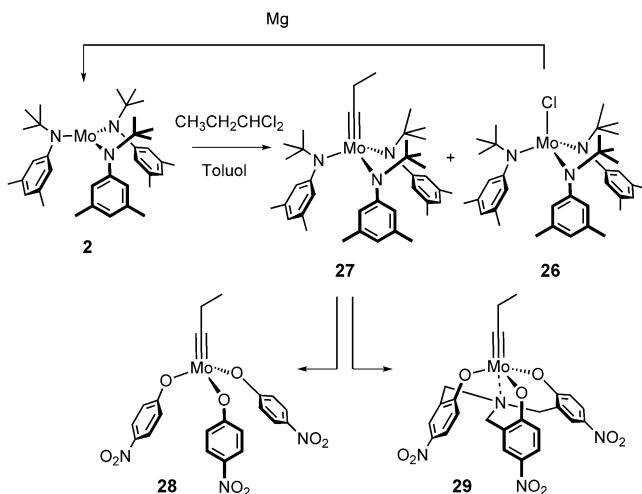
Nachdem klar war, dass Verbindung **2** bei Behandlung mit  $CH_2Cl_2$  zu potenziellen Katalysatoren führt,<sup>[59,60]</sup> wurde das Verfahren insofern verbessert, als auch höhere *gem*-Dichloride  $RCHCl_2$  zur Aktivierung herangezogen wurden. Diese haben den Vorteil, dass sie direkt zu nichtterminalen Alkylidinen führen, was am Beispiel der Synthese des Propyldinkomplexes **27** gezeigt wird (Schema 8).<sup>[63,64]</sup> Dieses Verfahren lässt sich zudem mit einer reduktiven Rezyklierungsstrategie verknüpfen, die das als Nebenprodukt gebildete Chlorid **26** wieder in den Ausgangskomplex **2** umwandelt. Auf diese Weise wird alles eingesetzte Molybdän letztlich in ein Alkylidin überführt. Nach Ligandenaustausch, bevorzugt gegen *para*-Nitrophenol, liefert diese Methode sehr aktive Katalysatoren wie etwa Verbindung **28**, die sich in vielen Anwendungen bewährt hat, besonders im Bereich der Polymerchemie und Materialwissenschaften.<sup>[63a,103a]</sup> Auch immobilisierte Katalysatorvarianten wurden entwickelt.<sup>[65,66]</sup> Analog ließ sich durch Alkoholyse von **27** mit einem elek-



**Schema 6.** Herstellung eines metatheseaktiven Molybdänalkylidins aus einer Metallaaziridin-Hydrid-Vorstufe.

duktion mit  $LiBHET_3$  ergab das ungewöhnliche  $\eta^2$ -Derivat **23**, das beim Erwärmen zum entsprechenden Alkylidin umlagert. Abschließende Alkoholyse mit 1-Adamantanol lieferte den Tris(alkoxid)-Komplex **24** in guter Gesamtausbeute, der sogar bei  $25^\circ C$  beachtliche Metatheseaktivität aufweist, wenngleich er bisher nur auf eine kleine Zahl an Modellreaktionen angewendet wurde. Eine umfassendere Untersuchung scheint in jedem Fall lohnenswert.

Die damit verwandte Vorstufe **2** erwies sich als insgesamt noch erfolgreicher. Ursprünglich für die stöchiometrische



**Schema 8.** Methode der „zweiten Generation“ zur Aktivierung des Präkatalysators **2**, sowie Verfahren zur reduktiven Rezyklierung.

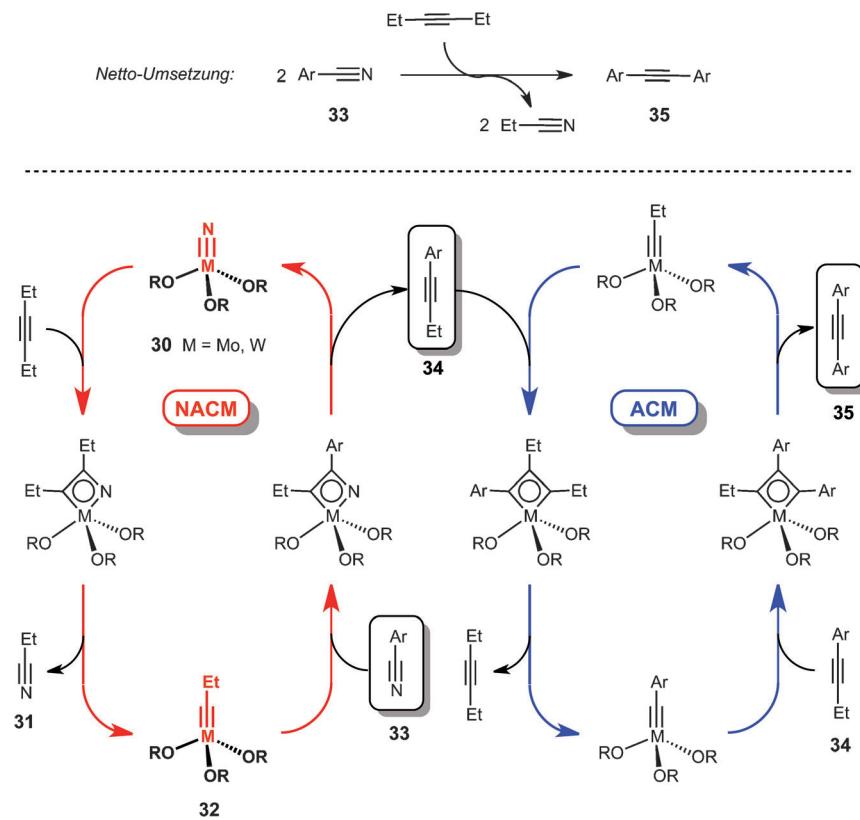
tronenarmen Triphenolamin ein dreizähniger Ligand an das Molybdänalkylidin anbringen, was die Lebensdauer des Katalysators verlängert und seine Anwendungsbreite weiter verbessert.<sup>[67]</sup> Der so erhaltene Komplex **29** zeigt in der Tat gute katalytische Aktivität und toleriert sogar Aldehyde und Nitrogruppen, die sonst manchmal Schwierigkeiten bereiten.

Allen vorteilhaften Eigenschaften dieser Katalysatoren zum Trotz darf nicht unerwähnt bleiben, dass der als Molybdänquelle dienende Präkatalysator **2** mit äußerster Sorgfalt gehandhabt werden muss. Diese Verbindung ist nicht nur höchst hydrolyse- und oxidationsempfindlich, sondern sogar in der Lage, mit molekularem Stickstoff zu reagieren.<sup>[58]</sup> Daher ist Arbeiten unter Argon mit Schlenk-Technik unter rigorosem Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit unumgänglich. Wegen dieses erheblichen praktischen Nachteils waren wir bestrebt, robustere und somit benutzerfreundlichere Alternativen zu entwickeln. Darunter sei auf die in Abschnitt 2.4 vorgestellten Molybdänalkylidine mit Silanolatliganden verwiesen, weil diese hoch aktiv, äußerst tolerant und leicht herzustellen sind, zugleich aber auch soweit stabilisierbar sind, dass sie an der Luft gelagert und gehandhabt werden können.<sup>[68,69]</sup> Wir sind der Überzeugung, dass diese Komplexe die Kombination **2**/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und den Komplex **28** in fast allen Fällen vorteilhaft zu ersetzen vermögen (ausgenommen sind allenfalls sterisch sehr anspruchsvolle Substrate).

### 2.3. Metallnitride: von der Nitril-Alkin-Kreuzmetathese zur Entwicklung verbesserter Katalysatoren

Die hohe thermodynamische Stabilität des Nitridkomplexes  $\{[(Ar)(tBu)N]_3Mo\equiv N\}$  ( $Ar = 3,5\text{-Dimethylphenyl}$ ) liefert die Triebkraft für die bereits erwähnte Spaltung von N<sub>2</sub> durch Komplex **2**.<sup>[58]</sup> Aus demselben Grund sind auch der Diwolframkomplex  $\{[(tBuO)_3W\equiv W(OrBu)_3\}$  (**11**)<sup>[37,38]</sup> sowie das Wolframalkylidin  $\{[(tBuO)_3W\equiv CPr]\}$  in der Lage, Dreibindungen von Nitrilen unter Bildung von  $[(tBuO)_3W\equiv N]$ , zu spalten.<sup>[45,70]</sup>

Vor diesem Hintergrund mag es erstaunen, dass die Reaktion auch in der umgekehrten Richtung ablaufen kann.<sup>[71,72]</sup> Grundsätzlich ist die Ladungsdichte an einem Metallnitrid wegen der stärker polarisierten M≡N-Bindung höher als am entsprechenden Metallalkylidin. Werden Hilfsliganden mit sehr geringer Donorfähigkeit eingesetzt, so sollte das Nitrid relativ zum Alkylidin destabilisiert werden. Damit lässt sich verstehen, warum sich Molybdän- und Wolframnitride vom Typ **30** mit fluorierten Alkoxidliganden mit 3-Hexin in der Hitze langsam zum jeweiligen Propyliidinkomplex **32** umsetzen. Diese Erkenntnis eröffnete die Möglichkeit, Nitril-Alkin-Kreuzmetathesen (NACM, nitrile/alkyne cross metatheses) durchzuführen, wie dies in Schema 9 formuliert ist.<sup>[71]</sup> Im Wesentlichen werden dabei zwei Katalysezyklen miteinander verknüpft, wodurch in Summe ein Gemisch aus einem aromatischen Nitril **33** und 3-Hexin zu Tolan **35** und Propio-

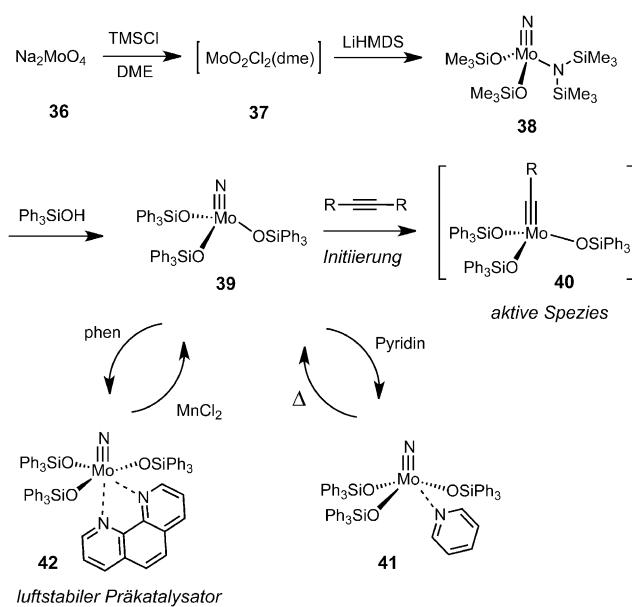


**Schema 9.** Die auf einer reversiblen Umwandlung von Metallnitriden und Metallalkylidinen beruhende Verschränkung von Nitril-Alkin-Kreuzmetathese (NACM) und Alkin-Kreuzmetathese (ACM). R = Hexafluor-*tert*-butyl.

nitril umgesetzt wird. Zwar ist der präparative Nutzen dieser Methode bislang eher gering, doch scheinen sich daraus interessante Möglichkeiten für die künftige Metatheseforschung ableiten zu lassen.

Zwei grundsätzliche Lehren lassen sich aus dem in Schema 9 gezeigten Szenario ableiten: Zum einen ist zu bemerken, dass das im rot gezeichneten NCAM-Zyklus primär gebildete Produkt **34** nicht akkumuliert wird, sondern sich weiter zum symmetrischen Tolan **35** umsetzt. Dies impliziert, dass der aus einer echten Alkin-Kreuzmetathese (ACM, alkyne cross metathesis) bestehende, blau kodierte zweite Zyklus erheblich effektiver ablaufen muss. Vor allem aber zeigt dieses Ergebnis, dass Nitridkomplexe des Molybdäns und Wolframs ihrerseits als Präkatalysatoren für klassische Alkinmetathesen infrage kommen.

Die in diesem Zusammenhang ursprünglich genutzten Verbindungen **30** wurden durch Azid-Zersetzung hergestellt und weisen teure fluorierte Alkoxidliganden auf.<sup>[71]</sup> Auf der Suche nach einer praktischeren Lösung fand unsere Gruppe mit Komplex **38** eine interessante Alternative.<sup>[73]</sup> Zu seiner Herstellung braucht es kein Azid, weshalb die in Schema 10



**Schema 10.** Im größeren Maßstab durchführbare Synthese luftstabiler Molybdän-Nitrid-Komplexe für die Alkinmetathese. TMS = Trimethylsilyl.

gezeigte Route einfach, billig, skalierbar und vor allem sicher durchzuführen ist. Während **38** selbst nicht metathesaktiv ist, wird es mit  $\text{Ph}_3\text{SiOH}$  zum Komplex  $[(\text{Ph}_3\text{SiO})_3\text{Mo}\equiv\text{N}]$  (**39**) umgesetzt, der sich als kompetenter Präkatalysator für alle Arten von Alkinmetathesen erwies.<sup>[73,74]</sup> Er regiert vermutlich *in situ* mit dem Substrat unter Bildung eines eigentlich aktiven Alkylidins **40** (siehe Abschnitt 2.4).

Überdies kann **39** durch Komplexierung mit geeigneten Stickstoff-Donorliganden erheblich stabilisiert werden. Dazu wurde ursprünglich Pyridin verwendet; das so gebildete Addukt **41** lässt sich kurzzeitig an der Luft handhaben, die

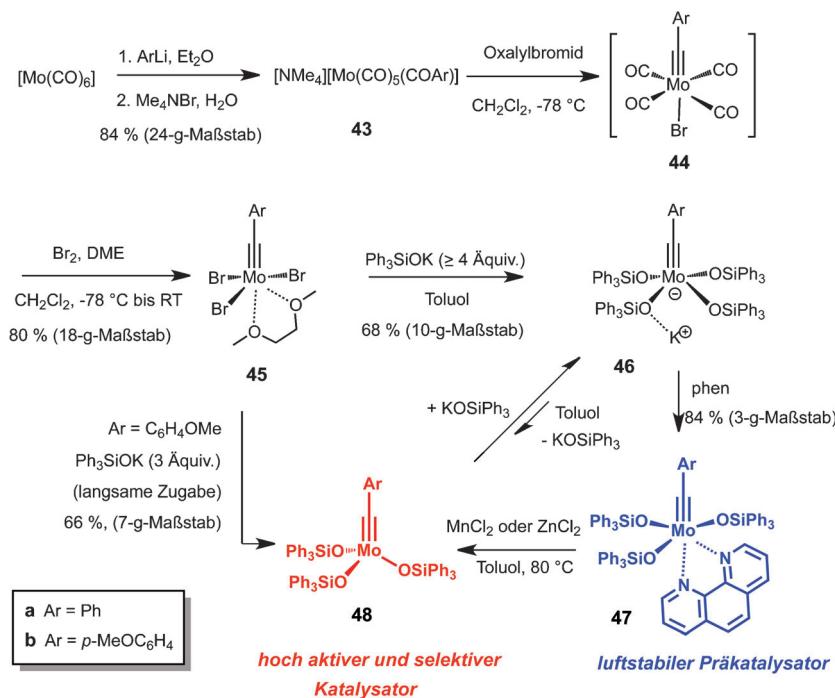
Lagerung muss allerdings unter Argon erfolgen. Im Vergleich dazu sind die entsprechenden 2,2'-Bipyridin- oder 1,10-Phenanthrolin-Komplexe wesentlich robuster. So erwies sich etwa Verbindung **42** in kristalliner Form an der Luft als praktisch unbeschränkt ( $> 2$  Jahre) stabil, was das Arbeiten beträchtlich erleichtert.<sup>[68,69,75]</sup>

Während der Pyridinligand des Addukts **41** bereits beim Erwärmen in Toluol auf  $80^\circ\text{C}$  vom Metallzentrum dissoziiert und so das katalytisch aktive Fragment freisetzt, ist der Phenanthrolinkomplex **42** unter diesen Bedingungen vollkommen inert. Allerdings lässt sich die katalytische Aktivität durch Behandeln mit Metallsalzen (unter anderem  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{CuCl}_2$ ) leicht wieder herstellen, weil diese ihrerseits das Phenanthrolin fester binden, als dies das Molybdän(VI)-Atom tut. Aus praktischen Erwägungen empfiehlt sich  $\text{MnCl}_2$ , da es billig, nicht toxisch, gut verfügbar, kaum Lewis-sauer und vor allem nicht hygroskopisch ist. Daher kann es ohne Vorbehandlung und Trocknung benutzt werden. Die Aktivierung von **42** durch  $\text{MnCl}_2$  erfolgt entweder vor der Zugabe des eigentlichen Substrats, kann aber auch in dessen Gegenwart durchgeführt werden. Was die Kompatibilität mit funktionellen Gruppen betrifft, so sind die Kombination **42**/ $\text{MnCl}_2$  und das Pyridinaddukt **41** einander ebenbürtig, weil aus beiden über die Verbindung **39** letztlich die gleiche aktive Spezies **40** entsteht.<sup>[68,69,76]</sup>

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Präkatalysatoren **39**–**42** ein sehr günstiges Anwendungsprofil aufweisen und sich bereits in der Naturstoffsynthese bewährt haben; Beispiele dafür sind in Abschnitt 3 aufgeführt. Sie tolerieren eine Vielzahl funktioneller Gruppen, mit Ausnahme von Aldehyden und Säurechloriden, die zu den entsprechenden Nitrilen umgesetzt werden. Diese Reaktion ist ebenfalls von präparativem Interesse, da sie zeigt, dass sich solche Nitride offenbar für Stickstofftransferprozesse eignen.<sup>[73]</sup>

#### 2.4. Vom Handschuhkasten auf den Labortisch: Katalysatoren von hoher Aktivität und zugleich hoher Stabilität

Die nächste Phase im Katalysatordesign wurde durch die überraschende Beobachtung eingeläutet, dass selbst bei Reaktion mit einem Überschuss an Alkin lediglich geringe Mengen des Nitrids **39** zum entsprechenden Alkylidin vom Typ **40** reagieren, wie eingehende NMR- und MS-Untersuchungen zeigten. Angesichts der hervorragenden präparativen Ergebnisse, die mit **39** als Präkatalysator erzielt wurden, legt diese Beobachtung nahe, dass Molybdänalkylidine **40** mit Silanolatliganden außerordentliche Aktivitäten aufweisen sollten. Daher wurden solche Verbindungen gezielt synthetisiert, und ihr exzellentes Anwendungsprofil wurde unabhängig bestätigt. Ebenso wie die entsprechenden Nitridkomplexe lassen auch sie sich durch Komplexierung an 2,2'-Bipyridin oder 1,10-Phenanthrolin in luftstabile Addukte überführen. Diese dienen als anwenderfreundliche Präkatalysatoren, die in Lösung durch Zugabe von  $\text{MnCl}_2$  oder  $\text{ZnCl}_2$  aktiviert werden. Dieses Vorgehen ermöglicht Alkinmetathesen von sehr komplexen, empfindlichen und hoch funktionalisierten Substraten mithilfe einfacher handhabbarer Präkatalysatoren.<sup>[68,69]</sup>



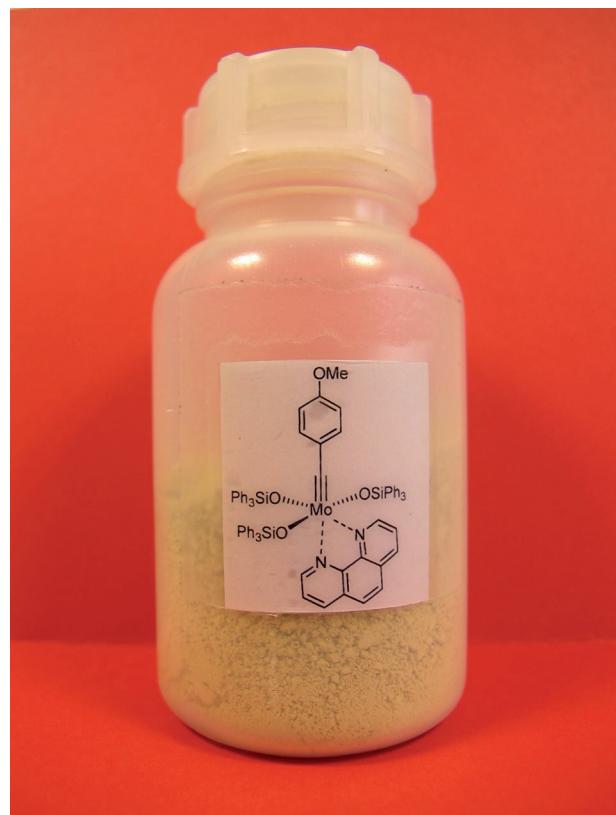
Um das Potenzial solcher Katalysatoren voll auszuschöpfen, musste eine praktische und skalierbare Synthesemethode entwickelt werden. Die in Schema 11 gezeigte Route beruht auf einer Literaturvorschrift, die die klassische Fischer-Carbin-Chemie mit der Sphäre der Schrock-Alkylidine verknüpft, indem zunächst die niedervalente Spezies **44** mithilfe von Brom zum entsprechenden hochvalenten Tribromalkyldin **45** oxidiert wird.<sup>[77]</sup> Da sich Verbindung **45** im Vielgramm-Maßstab erhalten lässt, eignet sie sich hervorragend als Startpunkt für die Synthese einer Vielzahl metatheseaktiver Molybdänalkylidine. Auf dem in Schema 11 gezeigten Weg wurden der Arylrest Ar an der Alkylidineinheit ebenso variiert wie der Gürtel der Silanolatgruppen und der zur Stabilisierung benötigte N-Donor-Ligand. Die Ergebnisse einer umfangreichen und systematischen Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen.<sup>[68, 69, 78]</sup>

1) Von wenigen Ausnahmen abgesehen, bilden sich bei der Zugabe von Ar<sub>3</sub>SiOK zu einer Lösung von **45** in Toluol bevorzugt at-Komplexe als primäre Produkte. Um dieser Tendenz entgegenzukommen und die Bildung von Produktgemischen zu verhindern, ist aus präparativer Sicht die Verwendung von  $\geq 4$  Äquivalenten an Ar<sub>3</sub>SiOK zu empfehlen. So lassen sich typische Vertreter der at-Reihe wie Komplex **46** entweder als Lösungsmitteladdukte oder in donorfreier Form mit hoher Ausbeute und Reinheit gewinnen.<sup>[69]</sup> Werden sie mit 1,10-Phenanthrolin oder verwandten Chelatliganden umgesetzt, so wird der vierte Silanolatrest abgespalten, und die entsprechenden neutralen Addukte **47** werden als luftstabile und kristalline Verbindungen erhalten (Abbildung 2). In Lösung scheinen die at-Komplexe ebenfalls im Gleichgewicht mit kleinen Mengen des jeweiligen neutralen Alkylidins (z. B. **48**) zu stehen, die die eigentlich katalytisch relevanten

Spezies sind. Aus diesem Grund können die at-Komplexe per se als hoch effektive und selektive Katalysatoren für alle Arten von inter- und intramolekularen Alkinmetathesen verwendet werden.

2) Trotz der ausgeprägten Tendenz zur at-Komplex-Bildung ließen sich in einigen Fällen auch neutrale Alkylidinkomplexe in analytisch reiner Form erzeugen; die *para*-Methoxybenzylidin-Verbindung **48b** (Ar = *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ist repräsentativ. Sie ist der wahrscheinlich aktivste und selektivste bekannte Alkinmetathese-Katalysator, da keinerlei Präaktivierung oder Ligandendissoziation erforderlich ist.<sup>[69]</sup>

3) Triarylsilanolate sind bessere Hilfsliganden als Trialkylsilanolate, obwohl auch Verbindung **49** noch hohe Aktivität zeigt (Abbildung 3). Offenbar passen ihre elektronischen und sterischen Eigenschaften optimal zu jenen des hochvalenten Molybdänzentrums, woraus ein gut austarierter chemischer Charakter der jeweiligen Komplexe resultiert: die Lewis-Acidität des Zentralatoms reicht aus, um eine exzellente Aktivität zu gewährleisten, ist aber zugleich hinreichend geübt, dass auch säurelabile



**Abbildung 2.** Das luftstabile Phenanthrolinaddukt **47b** dient als bevorzugter Präkatalysator für alle Arten von Alkinmetathesen.

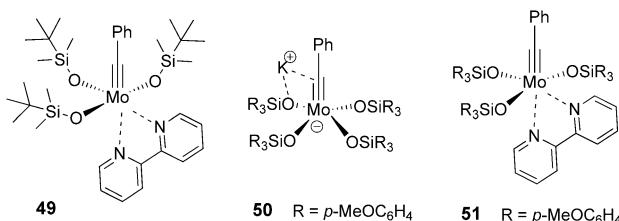


Abbildung 3. Weitere wichtige Katalysatorvarianten.

Substituenten keinen Schaden nehmen. Triphenylsilanolat selbst ist dabei eine gute Wahl, da das benötigte  $\text{Ph}_3\text{SiOH}$  billig und kommerziell verfügbar ist; die daraus gewonnenen Komplexe **46–48** sind kristallin und katalytisch sehr aktiv.<sup>[68,69]</sup> Daneben sind Verbindung **50** sowie die daraus abgeleitete stabile Variante **51** ebenfalls bevorzugte Katalysatoren (Abbildung 3), die vor allem bei sehr lipophilen Substraten zum Einsatz kommen sollten. Die MeO-Gruppen sorgen nämlich dafür, dass die bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische aus den Katalysatoren gebildeten siliciumhaltigen Nebenprodukte ausreichend polar und somit leicht vom gewünschten Produkt abtrennbar sind.<sup>[69]</sup>

4) Der Befund, dass selbst relativ schwache Lewis-Säuren wie  $\text{MnCl}_2$  oder  $\text{ZnCl}_2$  in der Lage sind, den 1,10-Phenanthrolin-Liganden aus dem Addukt **47** abzulösen, lässt sich auf Basis struktureller Daten verstehen. Wie aus Abbildung 4

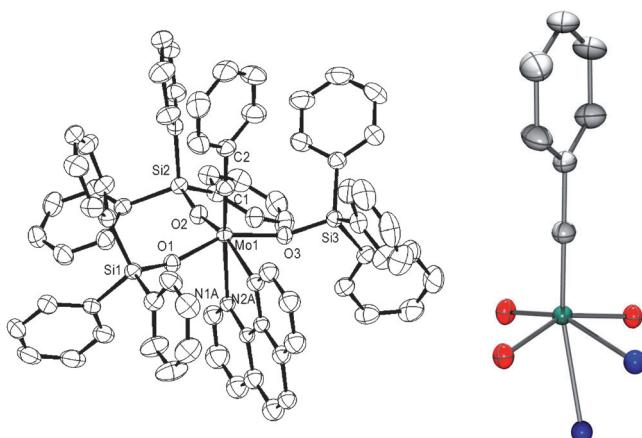


Abbildung 4. Struktur des Komplexes **47a** ( $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) im Festkörper.<sup>[68]</sup> Der farbige Ausschnitt (rechts) zeigt die deutliche Verzerrung der ersten Koordinationssphäre um das Zentralatom sowie die ungleichen  $\text{Mo}\cdots\text{N}$ -Abstände von  $2.244(2)$  und  $2.408(2)$  Å. Farbcode: Mo grün, O rot, N blau.

erkennbar, weist Komplex **47a** eine verzerrte Koordinationsgeometrie um das Zentralatom aus.<sup>[68,69]</sup> Während das äquatoriale N-Atom des Donors recht eng gebunden erscheint ( $2.244(2)$  Å), ist der zweite N-Mo-Abstand wesentlich größer ( $2.408(2)$  Å), was vermutlich auf den starken *trans*-Einfluss der Alkylidineinheit zurückgeht. Außerdem verhindert das starre Phenanthrolingerüst, dass das zweite N-Atom die geometrisch optimale Position für die Koordination an das Zentralatom einnimmt. Jedenfalls wird aus **47a** bei

Reaktion mit  $\text{MnCl}_2$  oder  $\text{ZnCl}_2$  in Toluol bei  $80^\circ\text{C}$  innerhalb von 30 min eine ausreichende Menge an aktivem Katalysator freigesetzt, um selbst anspruchsvolle intramolekulare Alkinmetathesen mit hohen Reaktionsgeschwindigkeiten und guten Ausbeuten zu bewerkstelligen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die vollständige Ablösung des Phenanthrolins aus **47** längere Zeit beansprucht (ca. 3 h bei Verwendung von  $\text{ZnCl}_2$  als Additiv).<sup>[69]</sup>

5) Nach dem jetzigen Kenntnisstand sind Molybdänalkyliidine mit Silanolatliganden in der Regel ihren Wolframanaloga vorzuziehen, die auf ähnliche Weise aus  $[\text{ArC}\equiv\text{WBr}_3]\cdot(\text{dme})$  ( $\text{Ar} = \text{Aryl}$ , dme = 1,2-Dimethoxyethan) durch Ligandenaustausch gewonnen werden können. Die graduell höhere Lewis-Acidität des Wolfram(VI)-Zentrums macht einerseits die entsprechenden at-Komplexe tendenziell stabiler,<sup>[68]</sup> während die neutralen Komplexe zur Umlagerung in Wolframalkyliidene neigen. Dennoch ist es durch geeignete Wahl der Silanolatliganden möglich, aktive Katalysatoren zu erhalten. Dies zeigt ein kürzlich veröffentlichter Komplex mit Siloxaneinheiten, der verschiedene Modellreaktionen bei Raumtemperatur katalysiert, mit Estern, Ethern, Thioethern und Chloridsubstituenten kompatibel ist und sogar die Metathese von 1,3-Diinen als Substraten ermöglichte (siehe Abschnitt 3.3).<sup>[79]</sup>

Die ausgezeichnete Aktivität der neuen Komplexe zeigt sich deutlich bei einem direkten Vergleich von **46a** mit  $[(t\text{BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3]$  (**1a**; Abbildung 5). Mit lediglich 1 Mol-%

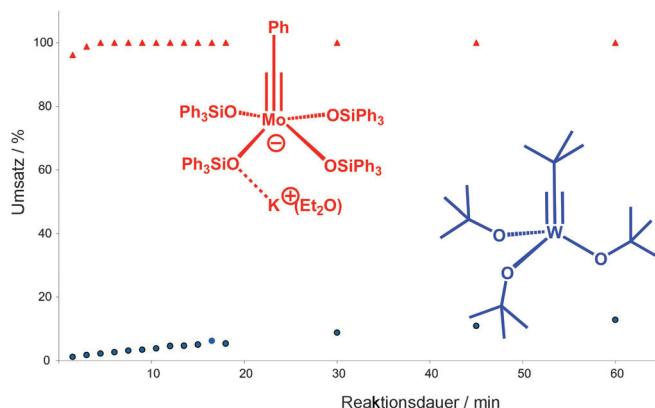
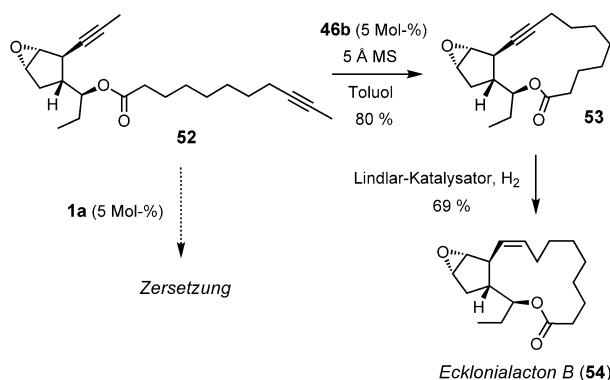


Abbildung 5. Vergleich des Molybdänalkylidin-at-Komplexes **46a** $\cdot\text{Et}_2\text{O}$  mit dem klassischen Wolframalkylidin **1a** bei der Umsetzung von 1-Phenyl-1-propen zu Tolan. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur mit 1 Mol-% des jeweiligen Katalysators in Gegenwart von  $\text{MS} 5$  Å durchgeführt, um das freigesetzte 2-Butin zu binden (vergleiche Abschnitt 2.7).

Katalysator ist die Umsetzung von 1-Phenyl-1-propen bei Verwendung von **46a** bei Raumtemperatur nach weniger als 5 min vollständig;<sup>[69,80]</sup> dagegen wird mit **1a** nach 1 h nur ca. 20% Umsatz erreicht. Ein weiteres instruktives Beispiel findet sich im Zusammenhang mit einer kürzlich veröffentlichten Totalsynthese von Ecklonialacton B (Schema 12).<sup>[81]</sup> So zerstört Komplex **1a** das säurelabile Epoxid **52**, während Molybdän-at-Komplexe des Typs **46** diese fragile Verbindung in ausgezeichneten Ausbeuten zu dem Cycloalkin **53** umsetzen. Des Weiteren sei erwähnt, dass **1** durch basische Stick-



**Schema 12.** Die moderate Lewis-Acidität von Komplex **46b** ( $\text{Ar}=p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ) war essenziell für die erfolgreiche Totalsynthese von Ecklonialacton B, während das Wolframalkylidin **1a** das labile Substrat zerstört.

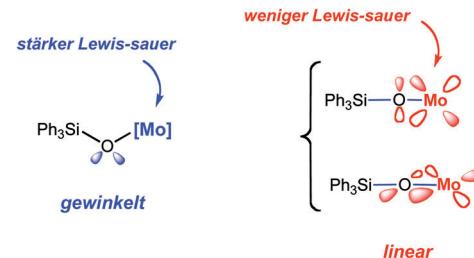
stoffzentren oder zweiwertigen Schwefel in den Substraten inhibiert wird, während die Aktivität von Komplex **46** von Pyridinen, Thiazolen, Thiophenen oder  $\text{MeS}$ -Gruppen nicht merklich beeinträchtigt wird. Lediglich aromatische Aldehyde sind gefährdet, während Nitrile zumindest kinetisch inert sind. Folgende weitere Funktionalitäten scheinen keine Schwierigkeiten zu bereiten: Ester, Ether, Silylether, Tosylate, Ketone, Amide, Carbamate, Aldole, Acetale, Spiroke tale, Epoxide, Vinylepoxide, Aryl-X-Reste ( $\text{X}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ ), Alkylchloride, Propargylacetate, Carbazole, Pyrone sowie Trifluormethyl- und Nitrogruppen, um nur die wichtigsten zu nennen.<sup>[68, 69]</sup> Überdies unterscheidet der Katalysator streng zwischen Alkinen (reakтив) und Alkenen, die in allen Fällen toleriert werden, unabhängig davon, ob sie terminal, innenständig oder konjugiert zu einer Carbonylgruppe sind. Ebenso werden 1,3-Diene sowie nichtkonjugierte 1,4-Diene toleriert. Daraus lässt sich ableiten, dass die Alkinmetathese chemisch orthogonal zur Alkenmetathese ist, was sie präparativ umso wertvoller macht.<sup>[82]</sup> Viele der in Abschnitt 3 diskutierten Anwendungen verdeutlichen das hervorragende Anwendungsprofil der Molybdänalkylidine mit Silanolatliganden. Ihre gute Zugänglichkeit, bemerkenswerte katalytische Aktivität, exzellente Kompatibilität mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen sowie die einfache Handhabung in Form der luftstabilen Phenanthrolinaddukte bildet nach unserer Auffassung eine verlässliche Basis für weitere anspruchsvolle Anwendungen in der organischen Synthese und Polymerchemie.

## 2.5. Strukturelle Erwägungen und adaptive elektronische Eigenschaften

Auf der Grundlage einer Vielzahl an Kristallstrukturen von Molybdänalkylidinen mit Silanolatliganden, sowohl aus der Serie der Neutralkomplexe als auch der at-Spezies, lassen sich Bezüge zwischen dem vorteilhaften Anwendungsprofil und ihren strukturellen Charakteristika herstellen.<sup>[69]</sup> Wie bereits oben ausgeführt, gibt es eine starke Tendenz zur Bindung von vier  $\text{Ar}_3\text{SiO}$ -Gruppen an ein einzelnes Molyb-

dänzentrum unter Bildung von at-Komplexen wie **46**. Der entsprechende neutrale Komplex **48** ist ebenfalls in der Lage, einen weiteren Donor zu koordinieren, der sowohl *trans* als auch *cis* zur Alkylidineinheit gebunden werden kann.<sup>[69]</sup> Obwohl man versucht sein mag,  $\text{Ph}_3\text{SiO}$ -Gruppen für sterisch sehr anspruchsvoll zu halten, zeigen diese Ergebnisse deutlich, dass die Silanolate offenbar keine ernsthafte Barriere für die Bindung des jeweiligen Substrates darstellen (außer, vielleicht, wenn dieses selbst sterisch sehr anspruchsvoll ist). Hingegen sind die Silanolate wohl groß genug um einen assoziativen Mechanismus hintanzuhalten, was erklärt, warum bislang in keinem Fall die Polymerisation des Ausgangsmaterials mit der eigentlichen Alkinmetathese ernsthaft konkurriert hätte.<sup>[69, 83]</sup>

In elektronischer Hinsicht sind Silanolate schwächere Donorliganden als Alkoxide, da die  $\text{p}_\pi \rightarrow \text{d}$ -Rückbindung grundsätzlich mit der Rückübertragung von Elektronendichte vom Sauerstoffatom in die niedrig liegenden  $\text{Si-C-}\sigma^*$ -Orbitale konkurriert.<sup>[84]</sup> Außerdem ist die Donoreigenschaft der Silanolate winkelabhängig (Abbildung 6): Liegt der Bindungswinkel  $\Theta$  der Mo-O-Si-Einheit nahe bei  $180^\circ$ , so sind beide Elektronenpaare am Sauerstoffatom zur  $\text{O} \rightarrow \text{Mo}$ -Rückbindung in der Lage, was die Lewis-Acidität des Zentralatoms etwas herabsetzt. Hingegen ermöglicht es ein Abwinkeln nur einem der Elektronenpaare mit den freien d-Orbitalen des Übergangsmetalls zu überlappen, was dessen Acidität wiederum leicht erhöht.



**Abbildung 6.** Das Abknicken der Mo-O-Si-Einheiten reduziert die  $\text{p}_\pi \rightarrow \text{d}$ -Rückbindung und erhöht damit die Lewis-Acidität des Metallzentrums, was wiederum die Koordination des Substrats begünstigt; strecken sich diese Einheiten hingegen aus, führt dies zum gegenteiligen Effekt und hilft bei der Dissoziation des Produkts.

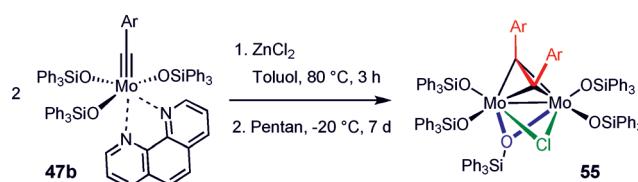
Die vielen verfügbaren Kristallstrukturen von Alkylidinkomplexen mit Silanolatliganden legen nahe, dass die Veränderung des Mo-O-Si-Winkels kaum Energie kostet und daher sehr leicht erfolgt.<sup>[69]</sup> Diese ausgeprägte Flexibilität dürfte dabei helfen, den unterschiedlichen elektronischen Anforderungen an den Katalysator während seines Durchlaufs durch den katalytischen Kreislauf gerecht zu werden. So sei festgehalten, dass ein Lewis-saures Metallatom die Koordination des Substrats und die anschließende Bildung des Metallacyclus begünstigt (Schema 3, **A** → **B**), während die Cycloreversion und Freisetzung des Produkts von einem etwas elektronenreicherem Zentrum profitieren. Daher steht zu vermuten, dass die thermische Bewegung der Silanolate, die zu einem ständigen Wechsel von Strecken und Abknicken der Mo-O-Si-Einheiten führt, sich letztlich in einem nicht-

statischen elektronischen Einfluss ausdrückt. Dieser wiederum hilft der aktiven Spezies, die gegenläufigen elektronischen Optima während des Katalysezyklus zu erfüllen. Dieser Aspekt wird zurzeit näher untersucht und könnte auch in mechanistisch gänzlich verschiedenen katalytischen Umsetzungen von Vorteil sein.

## 2.6. Faktoren mit Einfluss auf die Lebensdauer des Katalysators

Die verfügbaren Daten zeigen ferner, dass Silanolatliganden sich in der Regel positiv auf die Lebensdauer des Katalysators auswirken.<sup>[69]</sup> Im Unterschied zur  $R_3C-O$ -Bindung von Alkoxiden, die in der Koordinationssphäre eines Lewis-sauren frühen Übergangsmetalls leicht unter Bildung tertiärer Kationen gepalten wird, sind  $R_3Si-O$ -Bindungen in dieser Hinsicht wesentlich stabiler. Dies mag zur guten thermischen Stabilität der Katalysatoren **46–48** beitragen.<sup>[69]</sup> Hingegen stellt die Hydrolyse eine ernsthafte Gefahr dar, was ein Arbeiten in wasserfreien Lösungsmitteln erforderlich macht. Selbst die sonst so stabilen Phenanthrolinaddukte werden langsam zersetzt. ( $t_{1/2}$  von **47a** in  $CD_2Cl_2$  mit 10 ppm Wasser liegt bei etwa 5 Tagen.) Einige der durch Hydrolyse gebildeten Zersetzungsprodukte konnten durch Kristallstrukturanalyse charakterisiert werden.<sup>[69]</sup>

Unter wasserfreien Bedingungen sind bimolekulare Zerfallswege vorherrschend, die allerdings durch die Peripherie sterisch anspruchsvoller Silanolatliganden um das Metallzentrum zurückgedrängt werden. Dies wirkt sich günstig auf die Lebensdauer der Katalysatoren aus ( $t_{1/2}$  von **46a**:  $Et_2O$  in wasserfreiem Toluol: ca. 30 h).<sup>[69]</sup> Trotzdem können Dimerisierungen stattfinden, wie an der Bildung von Komplex **55** abzulesen ist, der in kleinen Mengen aus einem Gemisch von **47b** und  $ZnCl_2$  auskristallisierte, das zunächst 3 h auf 80 °C erhitzt und anschließend mehrere Tage bei –20 °C gelagert wurde (Schema 13).<sup>[69]</sup> Sein Dimetallatetrahedran-Gerüst re-

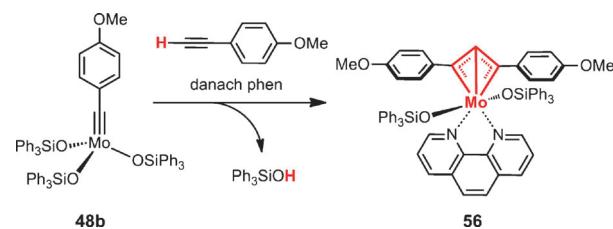


Schema 13. Bimolekularer Zerfall unter forcierten Bedingungen.  
Ar =  $pMeOC_6H_4$ .

sultiert aus der Verbindung zweier Alkylidinreste und kann als  $\mu$ -gebundener Alkinkomplex verstanden werden.<sup>[85,86]</sup> Diese Verbindung legt nahe, dass ein genügend energiereicher Stoß zweier aktiver Katalysatormoleküle zur Kupplung der beiden Benzylidin-Gruppen unter Bildung von (funktionalisiertem) Tolan führt, wobei im speziellen Fall gleichzeitig ein Silanolat durch einen verbrückenden Chloridliganden ersetzt wurde.

Neben dem Katalysatorzerfall durch bimolekularen Stoß oder Hydrolyse ist bekannt, dass Schrock-Alkylidine auch durch Reaktion mit terminalen (anstatt internen) Alkinen

zersetzt werden können. Der kritische Moment liegt dabei nach der Bildung des Metallacyclus und besteht aus einer ungewöhnlichen transannularen C-H-Aktivierung, die unter Freisetzung eines Alkoxids ein Deprotiometallacyclobutadien liefert.<sup>[54a,87]</sup> Auch die neuen Silanolat-tragenden Alkylidine können diese Reaktion eingehen. So wurde aus **48b** mit stöchiometrischen Mengen an  $pMeOC_6H_4C\equiv CH$  das entsprechende Deprotiomolybdacyclobutadien **56** erhalten, das sich wiederum durch Zugabe von 1,10-Phenanthrolin stabilisieren ließ (Schema 14).<sup>[69]</sup> Vermutlich ist dieser Vorgang (mit)verantwortlich, weshalb sich terminale Alkinsubstrate bisher nicht besonders effizient metathetisieren ließen.<sup>[88,170]</sup>



Schema 14. Katalysatordesaktivierung bei der Reaktion mit einem terminalen Alkin.

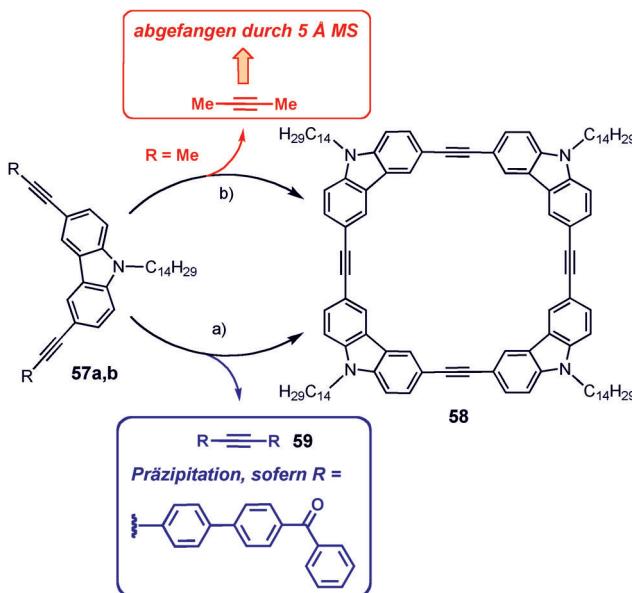
## 2.7. Molekularsieb als Butin-Fänger

Grundsätzlich setzt jede Alkinmetathese zwei Substrate und zwei Produkte in ein Gleichgewicht (Schema 3), das permanent verschoben werden muss, um die Reaktion präparativ nutzbringend anzuwenden. Wird mit Substraten gearbeitet, die Methylgruppen an ihren Alkineinheiten tragen, so geschieht dies durch Entfernen des in solchen Fällen stets als Koppelprodukt anfallenden 2-Butins (Siedepunkt 27 °C) aus dem Gemisch. Dazu wird die Reaktion entweder bei höherer Temperatur oder bei leichtem Unterdruck durchgeführt. In letzterem Fall destilliert jedoch auch ein Teil des Lösungsmittels ab, sodass sich die Konzentration während der Umsetzung ändert; aus diesem Grund ist Arbeiten im Vakuum nicht ideal. Lässt man das 2-Butin hingegen akkumulieren, so erliegt die Reaktion, oder es kommt zur Polymerbildung auf einem assoziativen Weg (siehe Schema 5).<sup>[48]</sup>

Eine Alternative bildet das „Präzipitationsverfahren“ zur Durchführung von Alkinmetathesen.<sup>[89]</sup> Statt methylierter Alkine werden dabei maßgeschneiderte Substrate wie **57a** eingesetzt, die 4-Benzoylbiphenyl-Gruppen tragen. Durch Metathese entsteht aus **57a** der formbeständige Makrocyclus **58** in guter Ausbeute (61–81 %) nebst Verbindung **59**, die aus einer Lösung in  $1,2,4$ -Trichlorbenzol oder  $CCl_4$  ausfällt und damit den Umsatz treibt.

Trotz aller Effizienz ist die schlechte „Atomökonomie“ des Präzipitationsverfahrens zu beanstanden (das ausfallende Produkt **59** hat ein Molgewicht von 538 (!)), zumal die erforderlichen Substrate eigens hergestellt werden müssen. Das als Lösungsmittel verwendete, hochsiedende  $1,2,4$ -Trichlorbenzol macht die Aufarbeitung der Reaktionsgemische aufwendig, während  $CCl_4$  aufgrund seiner erwiesenen Karzinogenität nicht empfohlen werden kann.

Kürzlich haben wir gefunden, dass sich all diese Nachteile auf einfache Weise vermeiden lassen, indem man dem Reaktionsgemisch gepulvertes Molsieb, bevorzugt 5 Å MS, zusetzt.<sup>[68]</sup> Dessen Poren sind groß genug, um freiwerdendes 2-Butin zu binden, aber klein genug, um weder die jeweiligen Substrate noch den Katalysator oder das als Lösungsmittel verwendete Toluol einzuschließen. Folglich sind methylierte Alkine als Substrate geeignet. Durch Zugabe von 5 Å MS können die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt und trotzdem vollständiger Umsatz erreicht werden, obwohl das erzeugte 2-Butin unter diesen Bedingungen nicht verdampft (siehe Abbildung 5). Die bereits oben diskutierte Herstellung des Cyclotetramers **58** illustriert dieses Vorgehen: Dieses Produkt wurde in Gegenwart von 5 Å MS ausgehend vom methylierten Substrat **57b** ( $R = Me$ ) in sehr guten Ausbeuten erhalten, unabhängig davon, ob der Nitridkomplex **42** (83 %), der at-Komplex **46a** (82 %) oder das Phenanthrolinaddukt **47a** (81 %) als (Prä)Katalysator eingesetzt wurde (Schema 15). Die Zugabe von 5 Å MS wird daher



**Schema 15.** Zwei unterschiedliche Verfahren zur Gewährleistung von vollständigem Umsatz werden anhand der Bildung eines formstabilen Cyclooligomers veranschaulicht: Sequestrierung des freigesetzten 2-Butins durch Molsieb (rot) und das Präzipitationsverfahren (blau): a) **27** (33 Mol-%), *p*-Nitrophenol,  $CCl_4$ , 50 °C, 61%; b) Toluol, MS 5 Å, **46a** (2 Mol-%), 82%; oder: **42** (10 Mol-%),  $MnCl_2$  (10 Mol-%), 83%; oder: **47a** (5 Mol-%),  $MnCl_2$  (5 Mol-%), 81%.

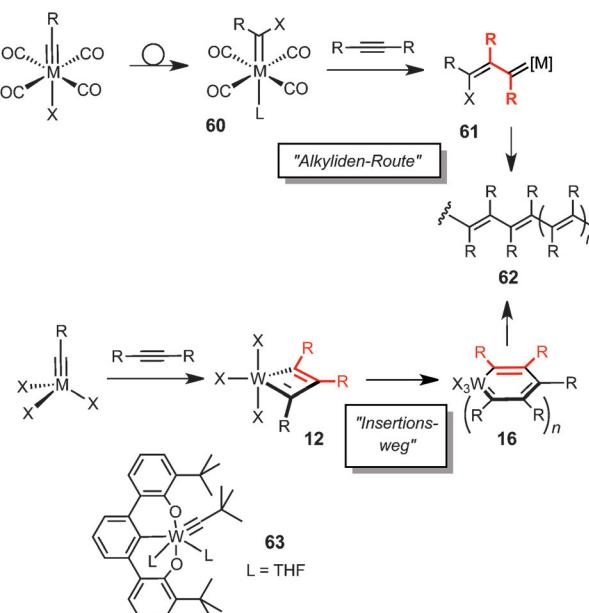
als probates Mittel zur Verbesserung der Effizienz von Alkinmetathesen – unabhängig vom verwendeten Katalysator – empfohlen.<sup>[68]</sup> Viele der in Abschnitt 3 näher diskutierten Beispiele verdeutlichen diesen Aspekt ebenfalls. Als zusätzlicher Vorteil sei erwähnt, dass 5 Å MS gleichzeitig das Reaktionsgemisch wasserfrei hält und damit der hydrolytischen Zersetzung des Katalysators vorbeugt, was sich wiederum positiv auf die erreichbare Umsatzzahl auswirkt.

### 3. Ausgewählte Anwendungen

#### 3.1. Highlights aus den Materialwissenschaften

Alkine können prinzipiell auf zwei Arten an Metathesereaktionen teilhaben:<sup>[90,91]</sup> So sind sie zum einen zu „echten“ Alkinmetathesen befähigt, bei denen die Dreifachbindung gebrochen und neu zusammengesetzt wird, was das eigentliche Thema dieses Aufsatzes ist. Zum anderen können aber auch lediglich die beiden  $\pi$ -Bindungen partizipieren, das Gerüst aber unverändert erhalten bleiben. Dies ist sowohl bei Enin-Metathesen<sup>[92]</sup> als auch bei vielen Polymerisationen von Alkinen der Fall,<sup>[93]</sup> die beide durch Metallalkylidene initiiert werden (unabhängig davon, ob diese *in situ* oder *ex situ* erzeugt werden). Dieser der Olefinmetathese ähnende „Alkyliden-Weg“ wird hier nicht näher behandelt, obwohl die damit zugänglichen Polyacetylen-Derivate **62b** zum Teil faszinierende Materialeigenschaften aufweisen.

Es mag erstaunen, dass selbst Alkylidinkomplexe den „Alkyliden-Weg“ auslösen können, sofern sie zunächst *in situ* protoniert werden oder zu Metallalkylidenen umlagern (Schema 16).<sup>[93,94]</sup> Darüber hinaus können sie auch durch den

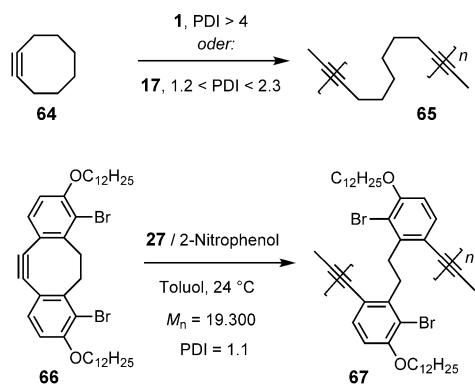


**Schema 16.** Die beiden denkbaren Wege, auf denen Metall-Alkylidinkomplexe zur Polymerisation von Alkinen und damit zur Bildung von substituierten Polyacetylenen führen können. Struktur des trianionischen Alkylidinkomplexes **63** mit zangenartiger Ligandarchitektur für die Alkinpolymerisation.

bereits erwähnten assoziativen Mechanismus zu Polyacetylenen **62** führen. In diesem Fall wird die Cycloreversion des primär gebildeten Metallacyclobutadien **12** von weiteren Insertionsschritten überflügelt. Dies lässt einen makrocyclischen Metallacyclus vom Typ **16** entstehen, aus dem schließlich das Polymer freigesetzt wird.<sup>[95]</sup> Da die Mikrostruktur der auf den verschiedenen denkbaren Wegen gebildeten Polymere identisch ist, sind die Mechanismen, die zu ihrer Bildung führen, nicht ohne weiteres zu unterscheiden und daher in der

Regel unbekannt. Dessen ungeachtet finden sich mehrere effiziente Alkylidinkomplexe in der Literatur, die als Initiatoren für die Polyacetylen-Synthese infrage kommen. Unter ihnen sei auf den erst jüngst vorgestellten Wolframkomplex **63** mit einer trianionischen zangenartigen Ligandstruktur hingewiesen.<sup>[96]</sup>

Das erste Beispiel einer „echten“ Alkinmetathese-Polymerisation, bei der die Dreifachbindungen tatsächlich gebrochen und neu gebildet werden, beruht auf der Ringöffnung von Cyclooctin **64** als Substrat (Schema 17). Unter



Schema 17. Ringöffnende Alkinmetathese-Polymerisation.

Zugabe von Wolfram- oder Molybdän-basierten Katalysatoren entsteht daraus ein Elastomer **65**, das allerdings eine breite Molgewichtsverteilung ( $M_w/M_n > 4$ ) hat.<sup>[97,98]</sup> Diese hohe Polydispersität (PDI) verweist auf eine langsame Initiation und/oder einen teilweisen Abbau der Polymerketten durch Angriff des Katalysators auf die Dreifachbindungen in deren Rückgrat. In jüngster Zeit wurde das Ergebnis durch Verwendung des Wolfram-Imidazolin-2-iminato-Komplexes **17** verbessert, der je nach Reaktionsbedingungen PDIs von 1.2–2.3 ergab.<sup>[99]</sup> Um gute Polymerausbeuten sicherzustellen, musste dabei allerdings in Substanz gearbeitet werden.

Mit rasch initiiierenden Katalysatoren sollte hingegen lediglich die Fähigkeit, zwischen der Dreifachbindung des eingesetzten Cycloalkins und den Acetylengruppen im wachsenden Polymer zu unterscheiden, über die erzielbare Polydispersität entscheiden. In der Tat war es möglich, Dibenzo[*a,e*]-[8]annulen **66** als ein Substrat mit sehr hoher Winkelspannung mithilfe von **27**/2-Nitrophenol zu polymerisieren, ohne dass dabei in nennenswertem Umfang ein Kettentransfer stattfand. Dies ist das erste Beispiel einer „lebenden“ Ringöffnungs-Alkinmetathese-Polymerisation.<sup>[100]</sup> Weder der PDI ( $\approx 1.1$ ) noch  $M_n$  änderten sich merklich mit der Zeit, und auch die katalytisch aktiven Kopfgruppen an den Polymerketten blieben aktiv, selbst nachdem das ursprünglich eingesetzte Monomer verbraucht war.

Ein alternatives Konzept zur Polymerisation von Alkinen ist die acyclische Diin-Metathese-Polymerisation (ADIMET, acyclic diyne metathesis polymerization).<sup>[101]</sup> Dieser auf stufenweisem Kettenwachstum beruhende Prozess wurde zur Synthese von Poly(arylenethinylenen) (PAEs) genutzt, die aufgrund ihrer elektronischen und optischen Eigenschaften

von einem Interesse sind. Obwohl das originale Schrock'sche Wolframalkyldin **1a** sich gut bewährte, fanden Mortreux-Katalysatorsysteme ebenso wie die Kombination **27**/2-Nitrophenol deutlich mehr Anwendungen. Abbildung 7 zeigt

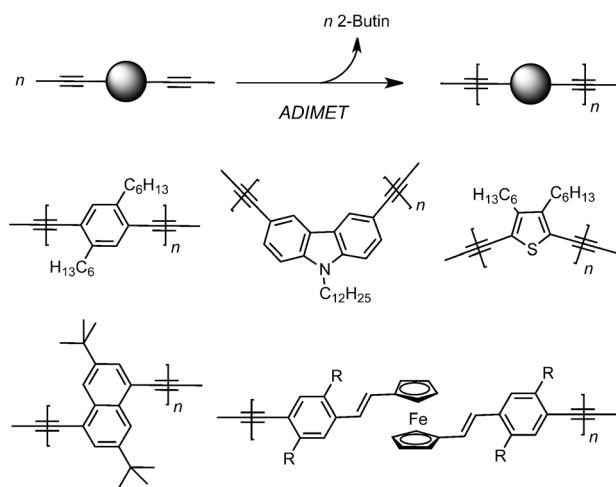


Abbildung 7. Ausgewählte Beispiele durch ADIMET mithilfe unterschiedlicher Alkinmetathese-Katalysatoren erzeugter Poly(arylenethynylene).

die Wiederholeneinheiten einiger auf diese Weise gewonnener PAEs. ADIMET hat dabei gegenüber Palladium-katalysierten Sonogashira-Polykondensationen meist den Vorteil, zu Polymeren mit weniger Fehlstellen und höheren Molekulargewichten zu führen.<sup>[102]</sup> Wie zu erwarten, hängt der erreichbare Polymerisationsgrad stark von der Natur der Seitenketten am eingesetzten Monomer ab, weil diese die Löslichkeit der wachsenden Polymerkette wesentlich mitbestimmen. Außerdem ist bemerkenswert, dass der *in situ* aus **27**/2-Nitrophenol gebildete Molybdänkatalysator sich sogar zur Herstellung von Poly(thienylenethinylenen) eignete, während Schwefelheterocyclen herkömmliche Katalysatoren inaktivieren.<sup>[103a]</sup>

Die Alkinmetathese ermöglicht auch die Cyclooligomerisation von Arenen mit zwei Propinylgruppen, wodurch sich formstabile Makrocyclen oft in bemerkenswerten Ausbeuten herstellen lassen.<sup>[103–105]</sup> Ein repräsentatives Beispiel wurde bereits in Schema 15 vorgestellt; weitere sind in Abbildung 8 gezeigt. Der größte Vorteil dieser Methode gegenüber anderen Verfahren resultiert aus der inhärenten Reversibilität der Alkinmetathese. Diese führt zur Äquilibrierung des zunächst entstehenden Gemisches, wodurch sich das jeweils thermodynamisch stabilste Produkt in Lösung anreichert. Die Reversibilität ist übrigens auch der Schlüssel zu der erfolgreichen Depolymerisation von PAEs, über die kürzlich ebenfalls berichtet worden ist.<sup>[106]</sup>

### 3.2. Alkin-Kreuzmetathese

Nichtterminale Alkine können entweder mit sich selbst reagieren („Selbstmetathese“), oder aber mit einem zweiten Partner im Sinn einer Kreuzmetathese (ACM, alkyne cross

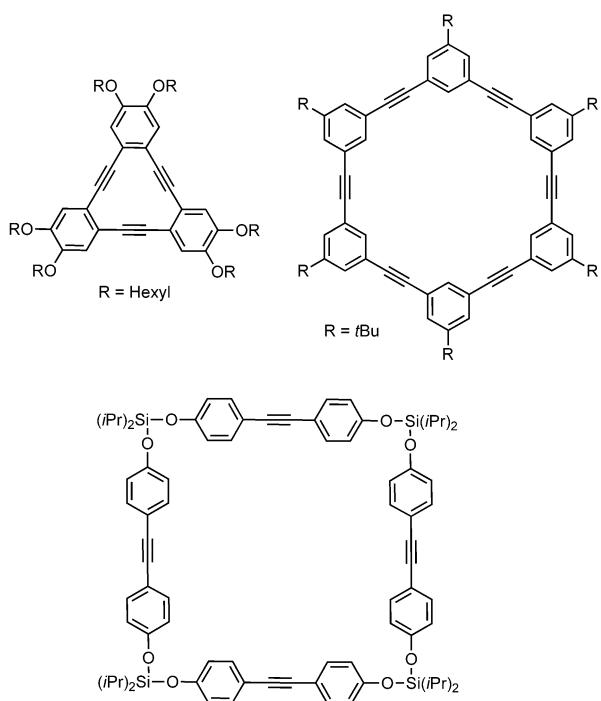


Abbildung 8. Weitere Beispiele von formstabilen Cyclooligomeren.

metathese) umgesetzt werden. Dabei sind aliphatische Substrate besonders reaktiv, doch ließ sich auch eine Fülle von 1,2-Diarylacetylen-Derivaten auf diesem Weg aus gut verfügbaren propinylierten (Hetero)Arenen zugänglich machen.<sup>[107]</sup> Dafür erwiesen sich die neuen Katalysatoren, insbesondere Molybdänalkylidin mit Silanolatliganden, als äußerst nützlich, da sie fast alle gängigen funktionellen Gruppen tolerieren.<sup>[68,69]</sup> Sogar Thiophen-Einheiten oder Thioether-Substituenten stellen kein Problem dar (Abbildung 9).

Die modernen Alkinmetathese-Katalysatoren lassen alle Arten von Olefinen unberührt. Als Folge sind die Alken- und die Alkinmetathese zueinander chemisch orthogonal<sup>[82]</sup> was

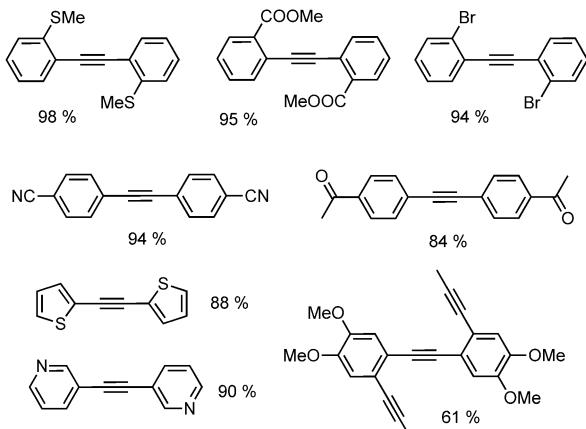
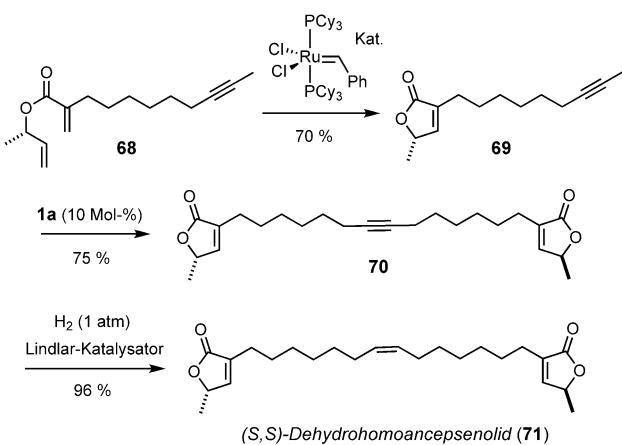


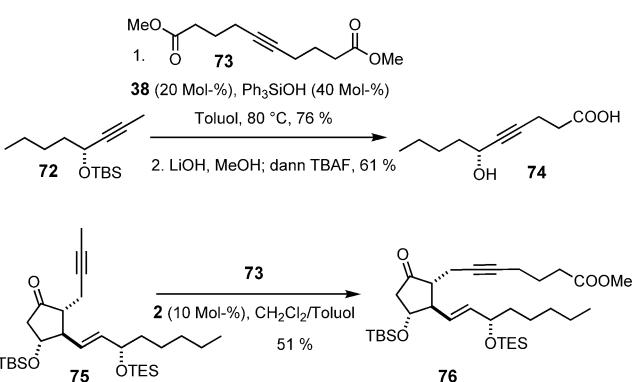
Abbildung 9. Auswahl an symmetrischen Diarylacetylen-Derivaten, die durch Selbstmetathese aus propinylierten Arenen mithilfe der Komplexe **46** oder **47** unter Zusatz von MS 5 Å hergestellt wurden.



Schema 18. Totalsynthese des Acetogenins Dehydrohomoancepsenolid, die den orthogonalen Charakter von Alken- und Alkinmetathese verdeutlicht.

zum Schlüssel für eine konzise Totalsynthese des Acetogenins (*S,S*)-Dehydrohomoancepsenolid (**71**) wurde (Schema 18).<sup>[108]</sup> So konnte zunächst mithilfe des Grubbs-Katalysators der ersten Generation die Butenolid-Kopfgruppe geschlossen werden, ohne dabei das Alkin in der Seitenkette zu berühren. Dieses wurde anschließend mithilfe des Wolframalkylidins **1a** in Gegenwart des Enoats selektiv aktiviert. Eine Lindlar-Reduktion des so erhaltenen Produkts **70** lieferte den gewünschten Naturstoff in guter Gesamtausbeute.

In Analogie zur Alken-Kreuzmetathese<sup>[109]</sup> ist auch die Alkin-Kreuzmetathese (ACM) dann besonders erfolgreich, wenn sich die beiden Partner in sterischer und/oder elektronischer Hinsicht voneinander unterscheiden, da dies eine rein statistische Produktverteilung verhindert.<sup>[7b,110]</sup> So reagieren zum Beispiel weder elektronenarme Alkine noch Propargylalkohol-Derivate mit sich selbst, weshalb beide Substrattypen gut mit regulären Alkinen gekreuzt werden können. Dies belegt unter anderem die Synthese der Gallycinsäure I (**74**; Schema 19).<sup>[73]</sup> Der im selben Schema gezeigte Zugang zu einem Prostaglandin-Derivat zeigt, dass auch Partner mit unterschiedlichem sterischen Anspruch zu erfolgreichen ACM-Reaktionen führen.<sup>[13a,110,111]</sup>



Schema 19. Zwei Anwendungen der ACM in der Naturstoffchemie. TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid; TES = Triethylsilyl.

### 3.3. Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM)

Die Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM, ring-closing alkyne metathesis) wurde ursprünglich entwickelt, um einen Schlüssel zu einem stereochemischen Problem zu finden, das die Ringschluss-Alkenmetathese (RCM) nicht direkt zu lösen vermochte.<sup>[23,24]</sup> Obwohl die RCM einen effizienten Zugang zu Carbo- und Heterocyclen fast beliebiger Ringgröße eröffnet, fallen in der Regel Gemische der jeweiligen *E*- und *Z*-Isomere an, sobald es sich um Ringe mittlerer Größe oder um Makrocyclen handelt.<sup>[112,113]</sup> Die Isomerenverhältnisse sind dabei allerdings schwer vorherzusehen und hängen vom Katalysator, der Reaktionszeit sowie der Art der Substituenten und gewählten Schutzgruppen ab. In der Regel wird das thermodynamisch stabilere Isomer angereichert, das häufig (aber keinesfalls immer) das *E*-Alken ist.

Inhärenz *E*-selektive Alkenmetathese-Katalysatoren sind bis dato unbekannt, und auch *Z*-selektive Katalysatoren wurden erst in letzter Zeit entwickelt.<sup>[114,115]</sup> Obwohl letztere bereits zu einigen spektakulären Anwendungen geführt haben, stellt die RCAM im Verein mit einer stereoselektiven Halb reduktion nach wie vor eine echte und verlässliche Alternative dar. Dies gilt ganz besonders für die Synthese mehrfach ungesättigter Produkte, wie einige der unten vorgestellten Beispiele deutlich machen werden.

Natürlich bieten Cycloalkine auch zahlreiche andere Derivatisierungsmöglichkeiten. Die geschickte Verknüpfung von RCAM mit kreativen Folgereaktionen lässt demnach erwarten, dass ein erheblicher Strukturraum abgedeckt werden kann. Erste instruktive Beispiele werden in den Abschnitten 3.3.4 und 3.3.5 diskutiert, weitere sind in Kürze zu erwarten. Arbeiten in dieser Richtung sollten von der guten Handhabbarkeit und ausgezeichneten Toleranz der neuen Katalysatoren profitieren, die selbst sehr empfindliche Substrate nicht beschädigen, sodass einer breiten Anwendung kaum Hürden entgegenstehen.<sup>[68,69]</sup>

Selbstverständlich sind Cycloalkine auch für sich genommen interessant. Ein Beispiel ist etwa die „alkinyloge“ Version eines der peptidischen Ringe des Lantibiotikums Nisin, worin die Dreifachbindung als starres und stabiles Isoster für die im Naturstoff enthaltene Disulfidbrücke dient (Abbildung 10).<sup>[116,117]</sup> Einen weiteren bemerkenswerten Fall stellt der Chelatkomplex **77** dar, bei dessen Herstellung ein metallorganischer Komplex genutzt wurde, um die Koordinationsphäre eines anderen metallorganischen Komplexes zuschneiden.<sup>[118]</sup> Kürzlich wurde sogar berichtet, dass konjugierte 1,3-Diine erfolgreich metathetisiert werden können. So ergab etwa Verbindung **78** das entsprechende makrocyclische Produkt **79** in hervorragender Ausbeute (Schema 20).<sup>[119]</sup> Diese interessante Umsetzung nutzt übrigens einen Wolframalkyldin-Katalysator mit Silanolatliganden.<sup>[79]</sup>

#### 3.3.1. RCAM zur Herstellung von *Z*-Alkenen

Die Sequenz aus RCAM und anschließender Halb reduktion wurde vielfach zur Herstellung makrocyclischer *Z*-Alkene unterschiedlicher Ringgröße und Komplexität genutzt. Dazu zählen recht einfache Ketone und Lactone,<sup>[24,120,121]</sup> wie etwa die wertvollen Parfum-Inhaltsstoffe Zi-

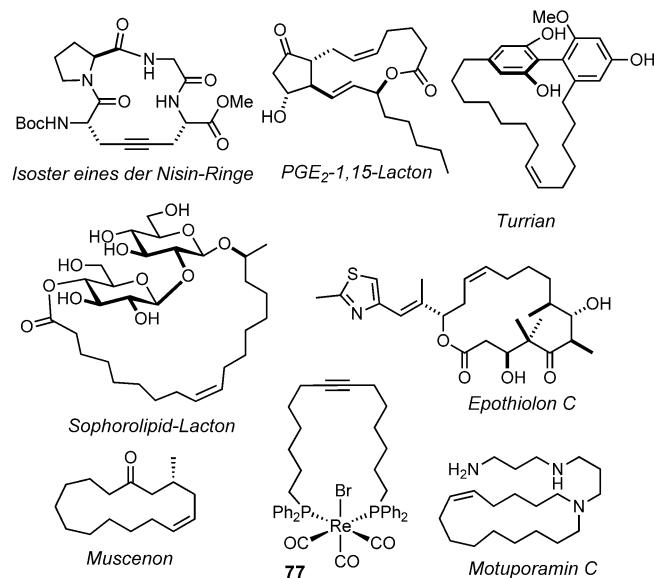
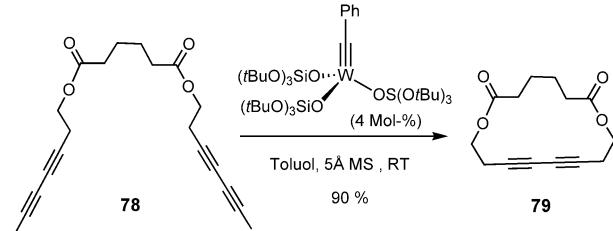


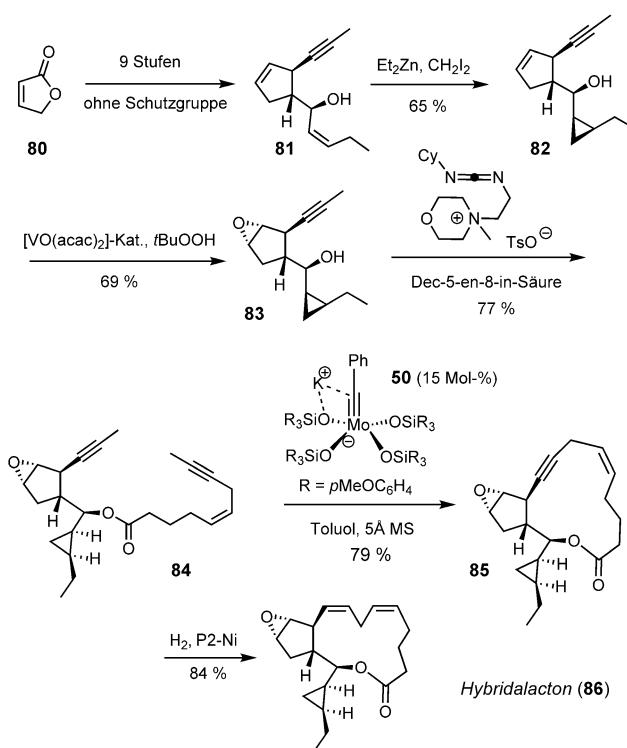
Abbildung 10. Frühe Anwendungsbeispiele der RCAM; in einigen der gezeigten Fälle wurde das zunächst erzeugte Cycloalkin anschließend stereoselektiv halb reduziert. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.



Schema 20. Das erste Beispiel einer Ringschlussmetathese von 1,3-Diinen mithilfe eines Wolframalkyldin-Katalysators mit Tris(*tert*-butyloxyl) silanolat-Liganden.

beton<sup>[122]</sup> und (*R,Z*)-Muscenon,<sup>[123]</sup> ebenso wie strukturell anspruchsvolle und biologisch relevante Naturstoffe. An dieser Stelle sei auf die frühen Synthesen von Epothiolon C,<sup>[60,124]</sup> Sophorolipid-Lacton,<sup>[125–127]</sup> Motuporamin C,<sup>[128]</sup> der Turriane<sup>[12]</sup> sowie von Prostaglandin E<sub>2</sub>-1,15-Lacton<sup>[13]</sup> verwiesen (Abbildung 10).

Ein lehrreiches Beispiel aus jüngster Zeit ist die Totalsynthese von Hybridalacton (**86**), einem ungewöhnlichen Prostanoid marinen Ursprungs, sowie der damit eng verwandten Oxylipine der Ecklonialacton-Reihe.<sup>[81,129]</sup> Ohne dass Schutzgruppenoperationen nötig gewesen wären, ließ sich das Butenolid **80** effizient in die optisch aktive Verbindung **81** überführen (Schema 21). Deren ungeschützte OH-Gruppe lenkte nicht nur die anschließende Cyclopropanierung auf die  $\beta$ -Seite des benachbarten Alkens, sondern sorgte auch dafür, dass die Vanadium-katalysierte Epoxidierung des Cyclopentens  $\alpha$ -selektiv erfolgte. Veresterung des so erhaltenen Produkts **83**, das nicht weniger als sieben benachbarte Chiralitätszentren enthält, ergab das Diin **84** als Substrat für den geplanten Ringschluss. Dass dessen Cyclopropylcarbi-



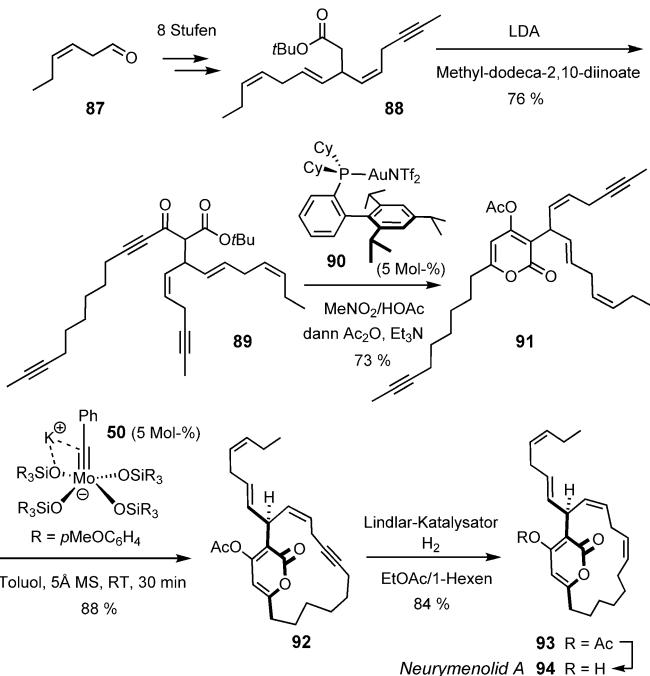
**Schema 21.** Schlüsselschritte einer Totalsynthese von Hybridalacton.  
acac = Acetylacetonat, P2-Ni =  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ .

nolester empfindlich ist, wird schwerlich überraschen; darüber hinaus erwies sich jedoch auch der Oxiranring von **84** als außergewöhnlich reaktiv, der selbst von schwachen Nucleophilen angegriffen wird. Dennoch gelang es mithilfe des neu entwickelten Molybdänalkylidins **50** mit Triarylsilanolat-Liganden, diese Verbindung in guter Ausbeute in das gewünschte Cycloalkin **85** zu überführen. Dieser Erfolg ist im Kontext zu sehen: So zerstört etwa das Wolframalkylidin **1a** die Verbindung **84** und verwandte Substrate fast augenblicklich (vergleiche auch Schema 12). Die aus Silanolatgruppen bestehende Ligandensphäre von **50** bewirkt offenbar einen wohlauftarierten Lewis-Säure-Charakter des Molybdänatoms, der einerseits exzellente Metatheseaktivität gewährleistet, andererseits jedoch hinreichend gezügelt ist, um das fragile Substrat nicht zu beschädigen. Wichtig ist überdies, dass die Nukleophilie der Silanolate nicht ausreicht, um das reaktive Epoxid zu öffnen. Eine abschließende Halbhydrierung von **85** ergab Hybridalacton (**86**) in guter Ausbeute.<sup>[129]</sup> Die nur wenig einfacheren Ecklonialactone A, B und C konnten auf einem ähnlichen Weg gewonnen werden (Schema 12).

Mag man auch einwenden, dass *Z*-selektive Olefinmetathese-Katalysatoren grundsätzlich einen noch direkteren Zugang zu *Z*-Cycloalkenen eröffnen als dies die Sequenz aus RCAM und Halb reduktion tut,<sup>[114,115]</sup> so scheinen Fälle wie Hybridalacton dennoch jenseits ihrer Reichweite zu liegen. Katalysatoren, die *Z*-Alkene bilden, sind grundsätzlich auch in der Lage, diese zu aktivieren. Davon wären beide Olefine in Verbindung **86** betroffen, was zur Ringverengung führt. Hingegen ist die RCAM orthogonal zu jeder Art von Olefin,

wodurch es möglich ist, die Stelle des Ringschlusses selbst in einer vielfach ungesättigten Zielstruktur zweifelsfrei und zuverlässig festzulegen.

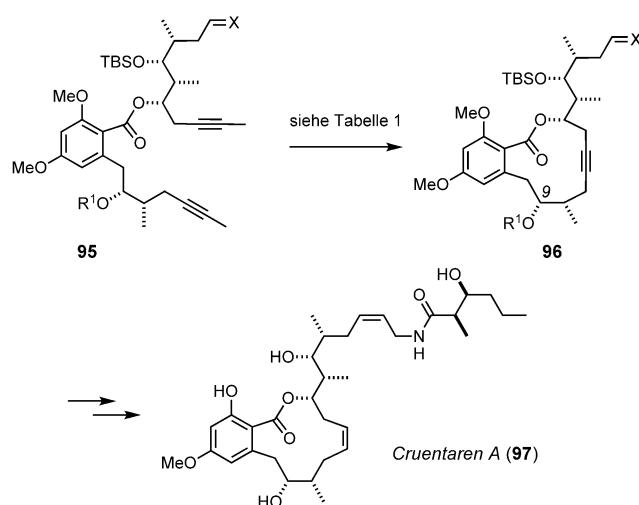
Dieser Aspekt war für den Erfolg einer Totalsynthese des cyclophanischen *α*-Pyrons Neurymenolid A (**94**) absolut essenziell (Schema 22).<sup>[130,131]</sup> In ihrer Lipiduntereinheit enthält diese Verbindung außer drei *Z*-Alkenen noch eine *E*-konfi-



**Schema 22.** Schlüsselschritte einer Totalsynthese von Neurymenolid A.  
LDA = Lithiumdiisopropylamid; Tf = Trifluormethansulfonat.

gurierte Doppelbindung und würde daher schwerlich irgendeinem der bekannten Alkenmetathese-Katalysatoren standhalten. Die nicht konjugierten Alkene machen diesen marinen Naturstoff und alle Vorstufen zudem höchst empfindlich. Dennoch gelang es mithilfe einer neuen Gold-katalysierten Hydroxypyron-Synthese in Kombination mit einer Ringschluss-Alkinmetathese, diese Substanz synthetisch zugänglich zu machen. Dabei war die Verwendung des neuen Alkylidinkomplexes **50** entscheidend, da er unter schonenden Bedingungen aktiv ist und die höchst labil angeordneten Olefine im Rückgrat nicht beschädigt. Das so in einer bemerkenswert glatten und schnellen Makrocyclisierung erhaltene Cycloalkin **92** ließ sich danach in guter Ausbeute in die empfindliche Zielverbindung **94** überführen.<sup>[130]</sup>

Ein weiteres informatives Beispiel betrifft den hoch wirksamen F-ATPase-Inhibitor Cruentaren A (**97**), der von drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander mithilfe der RCAM als Schlüsselschritt hergestellt worden ist. So gelang es Vintonyak und Maier, den hoch funktionalisierten 12-gliedrigen Ring **96a** unter Verwendung des Schrock'schen Wolframalkylidins **1a** in ausgezeichneter Ausbeute zu schließen (Schema 23 und Tabelle 1, Nr. 1).<sup>[132]</sup> Interessanterweise wurde die Cycloalkin-Einheit danach bis zum Ab-



**Schema 23.** Schlüsselschritt von drei unabhängigen Totalsynthesen von Cuentaren A.

**Tabelle 1:** Synthese von Verbindung 96 durch RCAM.

Nr.	R <sup>1</sup>	X	Katalysator	T [°C]	Ausbeute [%]	Lit.
1	96a	TIPS	H, ODMB	1a (10 Mol-%)	85	91 [132]
2	96b	TBDPS	=CHCH <sub>2</sub> OTHP	1a (10 Mol-%)	80	— <sup>[a]</sup> [134]
3	96b	TBDPS	=CHCH <sub>2</sub> OTHP	2 (10 Mol-%) <sup>[b]</sup>	80	87 [134]
4	96b	TBDPS	=CHCH <sub>2</sub> OTHP	46a (2 Mol-%)	80	82 [68]
5	96c	TIPS	=CHCH <sub>2</sub> OPMB	41 (40 Mol-%)	110	75 [137]

[a] Es erfolgte lediglich die Abspaltung der THP-Gruppe des Substrats. [b] In situ aktiviert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. DMP = 3,4-Dimethoxybenzyl; PMP = *p*-Methoxybenzyl; TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; THP = Tetrahydropyran; TIPS = Triisopropylsilyl.

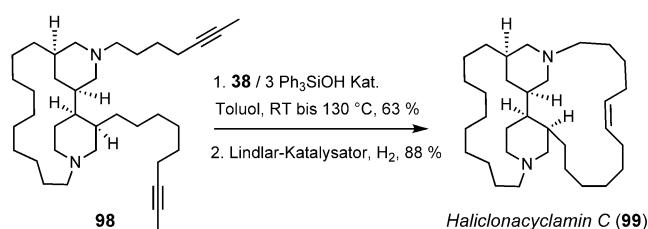
schluss der Synthese beibehalten, weil sie die OH-Gruppe an C9 und das dazu transannulare Lacton auf Abstand hielt und so die unerwünschte Ringverengung unter Bildung eines  $\delta$ -Lactons vermeiden half. Eine finale Lindlar-Reduktion setzte gleichzeitig die beiden Z-Alkene im Ring und in der Seitenkette frei. Diese Strategie konnte im Anschluss erfolgreich zur Herstellung einer Reihe von Analoga des Naturstoffs für biologische Untersuchungen ausgebaut werden.<sup>[133]</sup>

Unsere Gruppe hat das noch etwas höher funktionalisierte Diin 95b in der Ringschlussreaktion eingesetzt, das bereits die Z-Alken-Einheit der Seitengruppe trug (X = CHCH<sub>2</sub>OTHP).<sup>[134,135]</sup> Aus diesem Grund war wiederum entscheidend, dass der Katalysator zwischen den verschiedenen ungesättigten Einheiten streng zu differenzieren vermag. Obwohl das Wolframalkylidin 1a dazu in der Lage wäre, erwies es sich als zu Lewis-sauer und führte lediglich zur Spaltung des terminalen THP-Acetals (Tabelle 1, Nr. 2). Erfreulicherweise hatte der aus 2/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gebildete Katalysator damit keine Probleme und lieferte das gewünschte Produkt 96b in 87% Ausbeute. Nachdem die neuen Katalysatoren mit Silanolaten als Hilfsliganden entwickelt worden waren, haben wir speziell diese Umsetzung noch einmal untersucht. Wie erhofft, erwies sich der neue Komplex 46a als ähnlich produktiv, und das schon bei Verwendung von nur 2 Mol-%. In wenigen Stufen und guter Gesamtausbeute wurde das erhaltene Produkt 96b in Cuentaren A überführt. Auch diese

Route ließ sich gemäß der Logik der „umgelenkten Totalsynthese“ (diverted total synthesis)<sup>[136]</sup> so umprogrammieren, dass eine kleine Kollektion an Analoga zugänglich gemacht werden konnte. Diese weisen tief sitzende „strukturelle Punktmutationen“ auf, sodass sie durch Derivatisierung des Naturstoffs nicht (oder nicht ohne weiteres) zugänglich wären.<sup>[135]</sup> Drei dieser vollsynthetischen Verbindungen erwiesen sich sogar als stärker zytotoxisch als Cuentaren A selbst, wobei für L-929-Maus-Fibroblastzellen IC<sub>50</sub>-Werte von lediglich 0.7 ng mL<sup>-1</sup> gemessen wurden.

Vor kurzem veröffentlichten Barrett und Mitarbeiter eine weitere Synthese von Cuentaren A auf Basis einer durch das Pyridinaddukt 41 katalysierten Ringschluss-Alkinmetathese, die ebenfalls in guten Ausbeuten zur Bildung des Makrocyclus führte.<sup>[137]</sup> Da die Initiierung dieses Präkatalysators unter Umwandlung des Nitrids in ein Alkylidin aber nur langsam erfolgt (siehe Abschnitt 2.3), wurde er in einer recht großen Menge von 40 Mol-% eingesetzt, um dennoch kurze Reaktionszeiten sicherzustellen und so die Zersetzung des hoch funktionalisierten Produkts zu vermeiden. Während dieser Schlüsselschritt ansonsten im Wesentlichen denen der beiden früheren Totalsynthesen von Cuentaren A entspricht, erfolgte die Herstellung des verwendeten Substrats 95c auf einem innovativen biomimetischen Weg zum Aufbau der Resorcylid-Untereinheit.

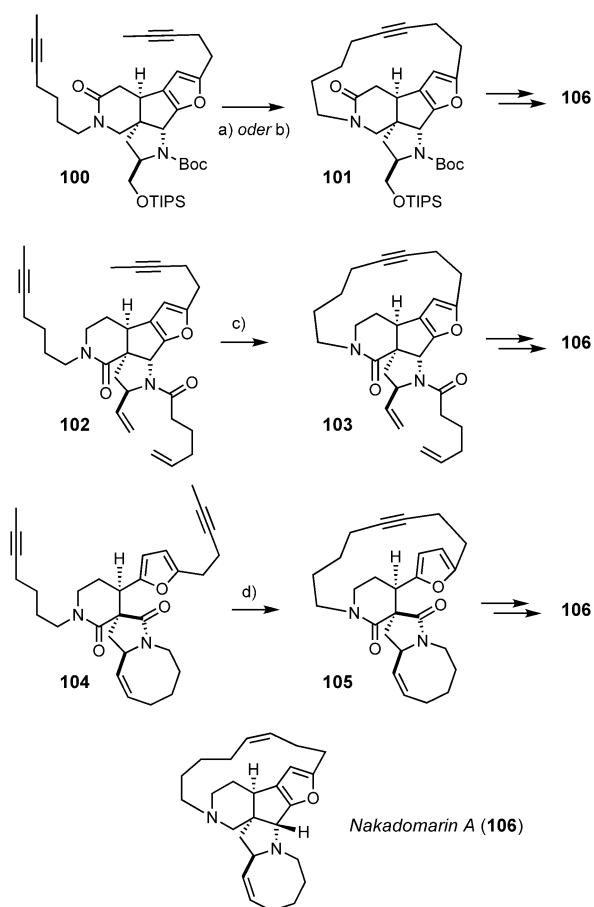
Eine elegante Totalsynthese des tetracyclischen Alkylpiperidin-Alkaloids Haliclonacyclamin C (99) zeigt eine andere vorteilhafte Eigenschaft der neuen Katalysatoren (Schema 24).<sup>[138]</sup> Mit ihrer Hilfe gelang es, die zwei tertiären Aminfunktionen enthal-



**Schema 24.** Schlüsselschritt einer Totalsynthese von Haliclonacyclamin C, der die Kompatibilität der neuen Molybdän-Silanat-Katalysatoren mit ungeschützten Aminen verdeutlicht.

tende Verbindung 98 zum entsprechenden Cycloalkin als unmittelbare Vorstufe des Naturstoffs umzusetzen. Unter allen getesteten Katalysatoren konnte nur [(Ph<sub>3</sub>SiO)<sub>3</sub>Mo≡N] (39), das in situ aus Komplex 38 und Ph<sub>3</sub>SiOH erzeugt wurde, diese Reaktion bewerkstelligen, ohne von den basischen Stickstoffzentren deaktiviert zu werden. Da sich der aus 38/Ph<sub>3</sub>SiOH primär erzeugte Komplex zunächst in ein Alkylidin des Typs 40 umsetzen muss, ist zu erwarten, dass auch die zum Zeitpunkt dieser Synthese noch nicht veröffentlichten Alkylidine 46–51 mindestens ähnlich erfolgreich sein würden.

Nachdem eine frühe Modellstudie gezeigt hatte, dass sich die makrocyclische Untereinheit des Alkaloids Nakadomarin A (106) durch Ringschluss-Alkinmetathese mithilfe des Wolframalkylidins 1a aufbauen lässt,<sup>[24]</sup> haben in der Folge



**Schema 25.** RCAM-basierte Totalsynthesen von Nakadomarin A: a) **1a** (25 Mol-%), PhCl, 80°C, 77%; b) **41** (20 Mol-%), Toluol, 80°C, 80%; c) **1a** (30 Mol-%), PhCl, 69%; d)  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  (100 Mol-%), 2-Fluorophenol (5 Äquiv.), PhCl, Rückfluss, 36%.

drei Totalsynthesen dieser anspruchsvollen Zielverbindung auf dieser Methode aufgebaut (Schema 25). So gelang es Nilson und Funk, das Cycloalkin **101** sowohl mithilfe des Wolframalkyldins **1a** als auch des Molybdännitrids **41** zu erzeugen.<sup>[139]</sup> Beide Katalysatorsysteme gaben vergleichbar gute Ausbeuten (77% bzw. 80%), die das mit einem Mortreux-Katalysator unter wesentlich harscheren Bedingungen erzielte Ergebnis erwartungsgemäß deutlich übertrafen. Ausgehend von Verbindung **101** ließ sich Nakadomarin A auf kurzem Weg erhalten.

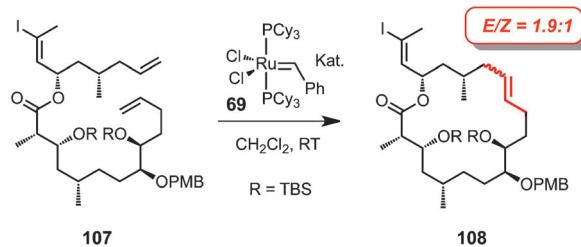
Der Komplex **1a** wurde auch in der von Dixon und Mitarbeitern kurz darauf veröffentlichten Synthese dieses Naturstoffs eingesetzt.<sup>[140]</sup> Mit seiner Hilfe konnte das elaborierte Substrat **102** in 69 % Ausbeute zum pentacyclischen Produkt **103** umgesetzt und dieses durch Cyclisierung des noch fehlenden achtgliedrigen E-Rings zügig zum Naturstoff vervollständigt werden. Bei einem zweiten, etwas modifizierten Syntheseweg kam hingegen das Diin **104** zum Einsatz, in dem der E-Ring bereits geschlossen vorliegt.<sup>[141]</sup> In diesem Fall wurde auf einen Mortreux-Katalysator zurückgegriffen, der allerdings trotz hoher Beladung das gewünschte Produkt **105** nur in bescheidener Ausbeute lieferte. Die verschiedenen Wege zu diesem architektonisch verblüffenden marin

Naturstoff belegen deutlich, dass die RCAM ein wertvolles Instrument im Repertoire der Synthesechemiker darstellt. Jedoch muss an dieser Stelle auch vermerkt sein, dass Nakadomarin kürzlich auch mithilfe eines von Schrock und Hoveyda und ihren Mitarbeitern entwickelten *Z*-selektiven Alkenmetathese-Katalysators erhalten worden ist.<sup>[14a]</sup>

### 3.3.2. RCAM zur Synthese von *E*-Alkenen

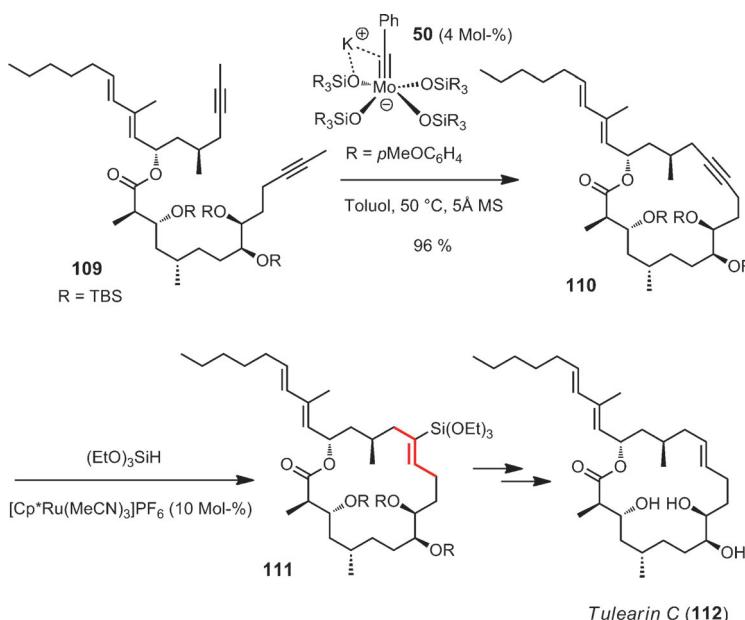
Selbstverständlich können Cycloalkine auch zu *E*-Alkenen reduziert werden. Da jedoch die klassischen Methoden drastische Bedingungen erfordern und daher nur bedingt auf komplexe Verbindungen anwendbar sind, ist eine indirekte Methode von Trost und Mitarbeitern empfehlenswert, die auf einer Ruthenium-katalysierten *trans*-selektiven Hydrosilylierung beruht.<sup>[142]</sup> Die dabei primär gebildeten Alkenylsilane lassen sich anschließend zu den entsprechenden *E*-Alkenen protodesilylieren,<sup>[143–145]</sup> können aber natürlich auch für andere Zwecke, wie etwa Oxidationen oder Kreuzkupplungen, eingesetzt werden.

So war die Kombination aus RCAM und *trans*-Reduktion essentiell für die erste Totalsynthese des marin cytotoxischen Makrolids Tulearin C (**112**).<sup>[146]</sup> Frühere Versuche, dessen makrocyclische Untereinheit **108** durch Ringschluss-Olefinmetathese (RCM) zu bilden, lieferten ein unbefriedigendes *E/Z*-Verhältnis von lediglich 1.9:1 (Schema 26).<sup>[147]</sup> Dieses Ergebnis ließ sich auch mithilfe anderer Katalysatoren oder durch Wahl alternativer Schutzgruppen nicht verbessern, was deutlich macht, dass das Fehlen inhärent *E*-selektiver Katalysatoren für die Alkenmetathese ein erhebliches Problem für die Synthesechemie bildet.



**Schema 26.** RCM-basierter, aber weitgehend unselektiver Zugang zu einem Isomer von Tulearin; vgl. Lit. [147].

Im Gegensatz dazu lieferte die RCAM des Diins **109** mithilfe des at-Komplexes **50** unter Zusatz von 5 Å MS das gewünschte Cycloalkin **110** in fast quantitativer Ausbeute, ohne die empfindliche Dienylalkohol-Gruppierung oder die Aldol-Substruktur zu beschädigen (Schema 27).<sup>[146]</sup> Eine anschließende, durch  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  katalysierte *trans*-Hydrosilylierung ergab das Produkt **111** mit ausgezeichneter Stereoselективität, das global entschützt und so mit guter Gesamtausbeute in Tulearin C (**112**) überführt werden konnte. In diesem Zusammenhang sei kurz erwähnt, dass dieses Projekt auch die Entwicklung einer neuen Methode zur Umsetzung von Lactonen in nichtterminale Alkine angestoßen hat.<sup>[146]</sup>



**Schema 27.** Stereoselektive Totalsynthese von Tulinear C auf Basis einer Sequenz aus RCAM und *trans*-Hydrosilylierung.  $\text{Cp}^* = \text{C}_5\text{Me}_5$ .

### 3.3.3. Enin-In-Metathese zur Synthese stereochemisch einheitlicher 1,3-Diene

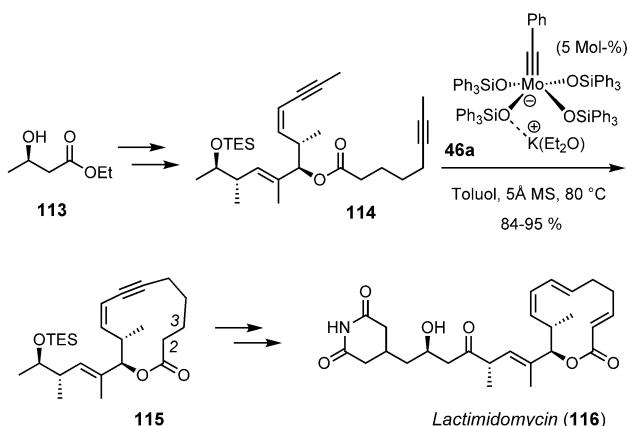
Die Anwendung der RCM auf die Synthese von 1,3-Dienen (oder höherer Polyene) ist bekanntermaßen problematisch, da die gängigen Olefinmetathese-Katalysatoren weder ausreichend zwischen den unterschiedlichen Doppelbindungen differenzieren noch inhärent stereoselektiv arbeiten. In vielen Fällen wurde sogar beobachtet, dass die interne Doppelbindung von Dienen bevorzugt aktiviert wird, was letztlich zur Ringverengung führt. Die erhaltenen Produktgemische sind meist nur schwer (oder gar nicht) zu trennen. Erst vor kurzem konnten durch den Einsatz von Substraten mit strategisch platzierten C-Silylresten – die gleichzeitig als Schutzgruppen und stereochemische Kontrollelemente fungieren – Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt werden.<sup>[148]</sup>

Die Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM) stellt eine verlässliche Alternative zur Synthese von 1,3-Dienen aller Art dar. So zeigten bereits frühe Modellstudien, dass nur die Dreifachbindung eines 1,3-Enins aktiviert wird, während die damit konjugierte Doppelbindung in keinem Fall reagierte.<sup>[144]</sup> Diese bemerkenswerte chemische Eigenschaft der Katalysatoren ermöglicht es, die Stelle des Ringschlusses sowie die Stereochemie der finalen Doppelbindung zuverlässig vorherzubestimmen und somit die Enin-In-Metathese als strategisches Element in die Synthese komplexer Naturstoffe einzuplanen.<sup>[149]</sup>

Dies sei am Beispiel von Lactimidomycin (116) veranschaulicht. Als Wirkstoff, der die Beweglichkeit und Wanderrung von Zellen beeinträchtigt, stellt diese Verbindung eine mögliche Leitsubstanz auf der Suche nach Medikamenten zur Bekämpfung metastasierender Tumore dar. Jedoch bildet die hohe Ringspannung in der 12-gliedrigen Kopfgruppe von 116, die nicht weniger als sieben  $\text{sp}^2$ -hybridisierte C-Atome ent-

hält, eine erhebliche Herausforderung. Dennoch gelang es auf einem RCAM-basierten Weg, diesen wertvollen Naturstoff erstmals totalsynthetisch zugänglich zu machen (Schema 28).<sup>[150]</sup> Die gewählte Route erwies sich als skalierbar und flexibel genug, um auch eine Reihe an Analoga für biologische Untersuchungen liefern zu können.<sup>[151]</sup>

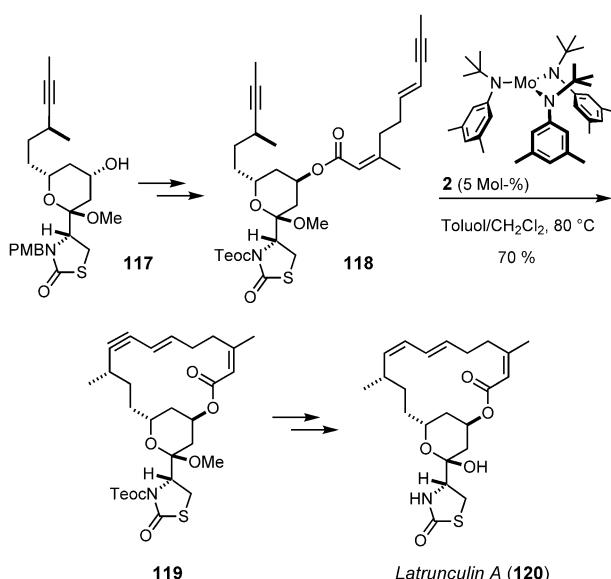
In diesem Fall diente die *E*-Alken-Einheit des *E,Z*-konfigurierten Dien als strategische Schnittstelle. Um der hohen Ringspannung des zu bildenden Cycloalkins entgegenzuwirken, wurde die Doppelbindung des Enoats an dieser Stelle bewusst ausgespart und erst nach Fertigstellung des 1,3-Diens eingeführt. Wie aus Schema 28 ersichtlich, war diese Taktik erfolgreich, da das Cycloalkin 115 mithilfe des at-Komplexes 46a in Gegenwart von 5 Å MS, um das freigesetzte 2-Butin zu binden – in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten wurde. Die Ringspannung erklärt wahrscheinlich auch, weshalb die Cyclisierung bei 80 °C durchgeführt werden musste, obwohl der gewählte Katalysator an sich bereits bei viel



**Schema 28.** Stereoselektiver Aufbau der *Z,E*-Dien-Untereinheit von Lactimidomycin als Schlüsselschritt der ersten Totalsynthese dieses Naturstoffs.

niedrigeren Temperaturen aktiv ist. Die anschließende *trans*-Hydrosilylierung von 115 war ebenso chemoselektiv und wurde durch die im Substrat vorhandenen Doppelbindungen nicht beeinträchtigt. Gleichzeitige C- und O-Desilylierung des so erhaltenen Produkts und Anbringen der Seitenkette schlossen die erste Totalsynthese von Lactimidomycin (116) erfolgreich ab.<sup>[150]</sup>

Im Fall von Lactimidomycin erfolgte die Wahl der *E*-Alken-Einheit als Ort des Ringschlusses mit Bedacht auf Basis von Überlegungen zur Ringspannung.<sup>[150]</sup> Ohne solche übergeordneten strategischen Gründe kann natürlich auch ein konjugiertes *Z*-Alken dem gleichen Zweck dienen. Dies wird anhand einer umfangreichen Studie über die Makrolide der Latrunculin-Reihe deutlich, die wegen ihrer Fähigkeit zur Aktin-Bindung von einem biologischen und biochemischen Interesse sind.<sup>[152–154]</sup> Wie in Schema 29 am Beispiel der Stammverbindung Latrunculin A (120) gezeigt, wurde zu-



**Schema 29.** RCAM-basierte Totalsynthese des Aktin-bindenden Makrolids Latrunculin A. Teoc = 2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl.

nächst auf konvergenterem Weg das funktionalisierte Enin **118** erhalten, das bereits das in der Natur selten vorkommende Thiazolidinon-Motiv enthält. Erfreulicherweise stellten weder dieser Schwefelheterocyclus noch das sehr eliminierungsanfällige tertiäre Glycosid ein Problem beim Ringschluss dar, der in diesem Fall mit der Kombination aus Komplex **2** und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als dem besten damals bekannten Katalysatorsystem gelang. Eine Reihe routineartiger Schutzgruppenmanipulationen sowie eine Lindlar-Reduktion überführten die Verbindung **119** dann in den gewünschten Naturstoff **120**. Dessen natürlich vorkommende Verwandte Latrunculin B, C, M, S und 16-*epi*-Latrunculin B konnten auf analoge Weise erhalten werden.<sup>[154]</sup> Darüber hinaus wurde eine kleine Sammlung von Analoga hergestellt, die strukturelle Modifikationen aufweisen, wie sie durch Derivatisierung der Naturstoffe selbst nicht ohne Weiteres erhältlich wären.<sup>[155,156]</sup> Mit ihrer Hilfe konnte gezeigt werden, dass durch Entfernen zweier scheinbar unbeteiligter Methylgruppen aus dem Rückgrat die biologische Aktivität gesteigert und zugleich die Synthese vereinfacht werden kann. Diese Studie darf daher auch als repräsentativ für die Leistungsfähigkeit der „umgelenkten Totalsynthese“<sup>[156]</sup> gelten.

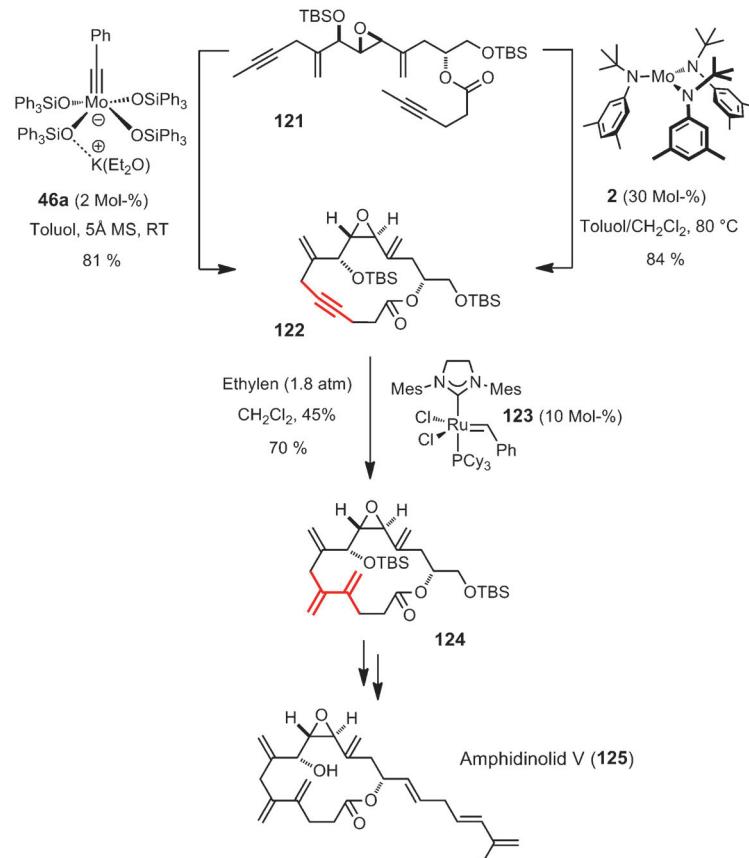
Wie die Beispiele des Lactimidomycins und des Latrunculins zeigen, lassen sich grundsätzlich 1,3-Diene durch RCAM/Halb reduktion sowohl an einer *E*- als auch an einer *Z*-Alken-Untereinheit aufbauen. Bedenkt man ferner, dass im Substrat bereits jedwede Art von Olefin vorliegen kann, ohne vom Alkinmetathese-Katalysator angegriffen zu werden, sollten *a priori* alle möglichen stereochemischen Varianten von 1,3-Dienen auf diesem Weg erhältlich sein.<sup>[171]</sup> Wendet man hingegen auf

die durch RCAM primär erzeugten cyclischen 1,3-Enine statt der Halb reduktion andere postmetathetische Transformationen an, so kommen weitere wichtige Strukturmotive in Reichweite. Arbeiten in diese Richtung sind zurzeit in unserem Labor im Gange.

### 3.3.4. Sequenz aus Alkin- und Enin-Metathese

Wie bereits in Abschnitt 3.1 erwähnt, beteiligen sich Alkine nur mit zwei ihrer drei Bindungen an Metathese-reaktionen, die von Metallocarbenkomplexen katalysiert werden. Dies bildet die Grundlage der sehr leistungsfähigen Enin-Metathese,<sup>[92]</sup> die gewinnbringend mit der Alkinmetathese kombiniert werden kann.

Das bislang überzeugendste Beispiel findet sich im Zuge einer Totalsynthese von Amphidinolid V (**125**), durch die zugleich die Struktur dieses Naturstoffs endgültig bestimmt wurde (Schema 30).<sup>[157,158]</sup> Die betreffende Cyclisierungsvorstufe **121** weist neben einer Estergruppe und einem primären OTBS-Ether auch ein fragiles Vinyl epoxid, eine Hydroxyepoxid-Substruktur und ein thermodynamisch nicht begünstigtes 1,4-Dien auf. Trotz dieser Dichte empfindlicher Substituenten verlief die Ringschluss-Alkinmetathese ohne Probleme. Ursprünglich wurde hierfür die Kombination **2**/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Toluol als Katalysator eingesetzt, die das gewünschte Produkt **122** in 84 % Ausbeute lieferte.<sup>[157]</sup> Nachdem



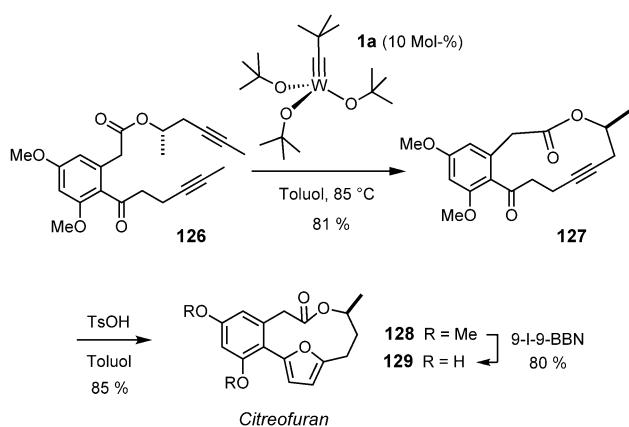
**Schema 30.** Aufbau des Kernbausteins von Amphidinolid V am Ort der *vic*-Dimethylen-Verzweigung durch eine Sequenz aus Alkin- und Enin-Metathese. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

die neuen Silanolat-tragenden Molybdänalkylidine entwickelt worden waren, wurde diese Umsetzung als besonders rigoroser Test erneut untersucht. Wie erwartet, erwies sich der at-Komplex **46a** schon in deutlich geringeren Menge (2 Mol-% anstelle von 30 Mol-% im Fall von **2**) als ähnlich produktiv (81 % Ausbeute).<sup>[159]</sup> Das erhaltene Cycloalkin **122** wurde anschließend im Sinne einer Enin-Kreuzmetathese mithilfe des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation (**123**) mit Ethylen weiter umgesetzt. Die Überführung des so gewonnenen Bausteins **124** in den eigentlichen Naturstoff Amphidinolid V (**125**) bereitete keine Mühen.

Da die ursprünglich von den Entdeckern dem Naturstoff zugewiesene Struktur Fragen offen gelassen hatte, wurden gemäß diesem Syntheseschema auch alle anderen denkbaren Stereoisomeren dieser Verbindung hergestellt.<sup>[157,160]</sup> Auf diese Weise konnten nicht nur alle offenen strukturellen Aspekte geklärt und wertvolles Material für biologische Untersuchungen zur Verfügung gestellt, sondern auch die Verlässlichkeit der Alkinmetathese im Allgemeinen deutlich gemacht werden.

### 3.3.5. Alkinmetathese und Heterocyclenchemie

Alkine sind als Syntheseäquivalente für Carbonylgruppen hervorragende Bausteine für die Heterocyclenchemie. Daher ist zu erwarten, dass die Alkinmetathese in diesem Feld auf fruchtbaren Boden fallen wird. Obwohl dies bislang noch weitgehend unbearbeitetes Terrain ist, mag eine frühe Synthese von Citrofuran (**129**) einen ersten Eindruck von den sich bietenden Möglichkeiten geben (Schema 31).<sup>[161]</sup> Dabei



**Schema 31.** Eine RCAM-Cyclisierungs-Sequenz als Schlüsselschritt für die Synthese von Citrofuran. 9-I-9-BBN = 9-Iod-9-borabicyclo[3.3.1]-nonan; Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

erfolgte zunächst der Ringschluss des gut verfügbaren Diins **126** mithilfe des Wolframalkylidins **1a**. Aktivierung des so erzeugten Cycloalkins **127** mit *p*-Toluolsulfonsäure lieferte das heterocyclische Gerüst des Naturstoffs durch einen transannularen 5-*exo*-*dig*-Angriff der Carbonylgruppe auf die Acetyleneinheit und anschließende Aromatisierung des gebildeten Intermediates. Abspaltung der Schutzgruppen aus Verbindung **128** ergab schließlich Citrofuran (**129**) in optisch aktiver Form.

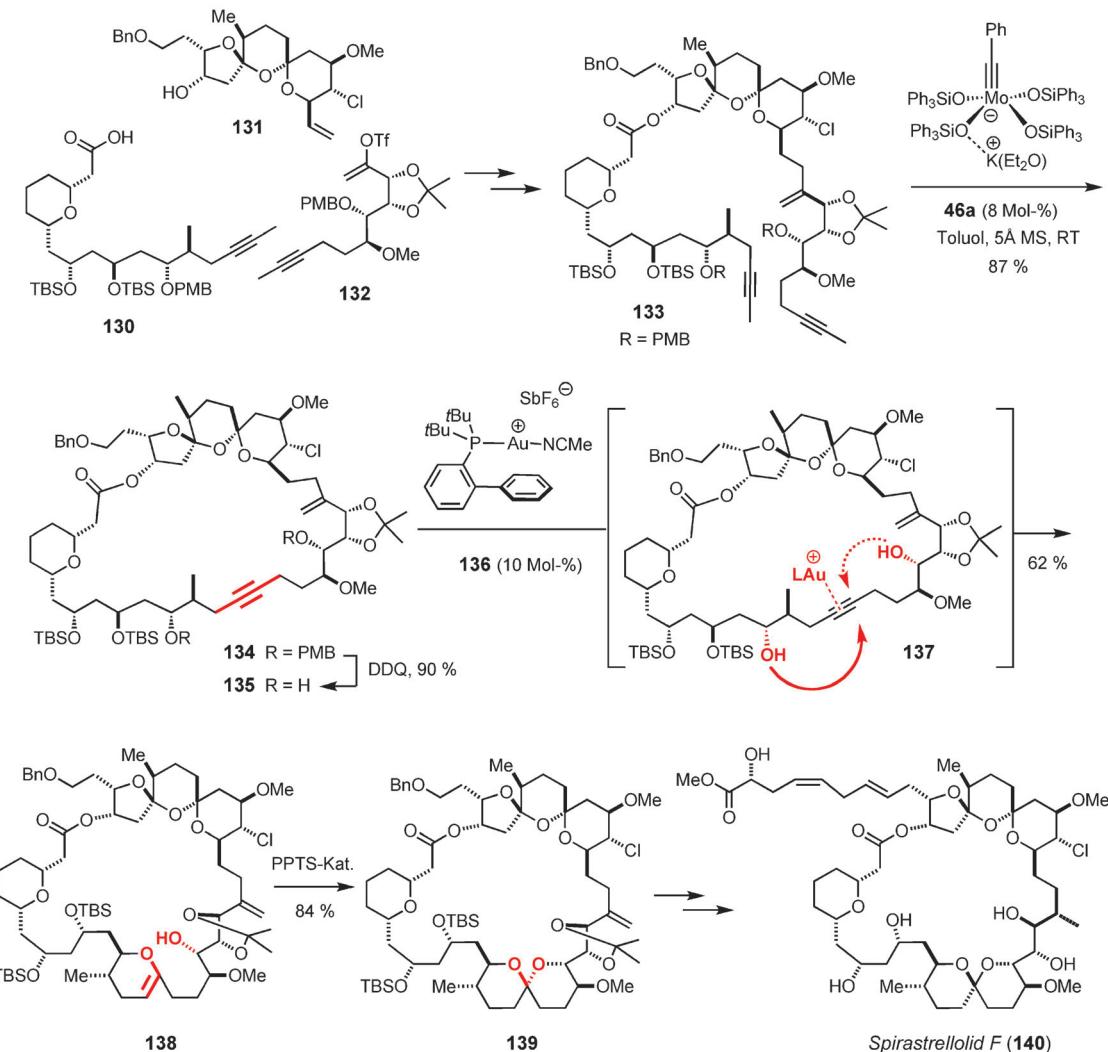
Durch carbophile Lewis-Säuren lassen sich Alkine sogar unter noch schonenderen Bedingungen aktivieren.<sup>[162,163]</sup> Man darf daher mit einiger Sicherheit erwarten, dass sich die durch inter- oder intramolekulare Alkinmetathese zugänglichen Produkte mithilfe alkinophiler Katalysatoren auf Basis von Platin und Gold in eine Vielzahl heterocyclischer Verbindungen umwandeln lassen.

Dieser Aspekt wird am Beispiel einer kürzlich abgeschlossenen Totalsynthese von Spirastrellolid F (**140**) klar ersichtlich (Schema 32).<sup>[164]</sup> Das Rückgrat dieses potenzen Phosphatase-Inhibitors trägt nicht weniger als 21 Chiralitätszentren, nebst einer labilen 1,4-Dien-Einheit in der Seitenkette. Überdies finden sich ein Tetrahydropyran-Ring, ein Spiroketal sowie ein höchst ungewöhnliches, chloriertes Bis(spiroacetal).<sup>[165]</sup> Auf unseren Erfahrungen aus einer früheren Synthese aufbauend,<sup>[166]</sup> konnte ein Syntheseweg der „zweiten Generation“ zu dieser anspruchsvollen Zielverbindung gefunden werden, der eine späte RCAM-Reaktion im Verein mit einer goldkatalysierten Acetalisierung zum Aufbau des markanten BC-Ringsystems vorsah.<sup>[164]</sup>

Dazu wurde zunächst das den „nördlichen“ Sektor des Naturstoffs bildende Bis(spiroacetal) **131**<sup>[167]</sup> mit 9-BBN hydroboriert und die so erhaltene Organoborverbindung unter Suzuki-Bedingungen mit dem Alkenyltriflat **132** gekuppelt. Veresterung des gebildeten Produkts mit der komplexen Carbonsäure **130** lieferte das für den Ringschluss erforderliche Diin, welches sich mithilfe des Molybdänalkylidin-at-Komplexes **46a** unter Zugabe von 5 Å MS glatt cyclisieren ließ. Das Produkt **134** wurde in 87 % Ausbeute isoliert, was die Leistungsfähigkeit der jüngsten Generation der Alkinmetathese-Katalysatoren verdeutlicht. Nach Abspaltung der beiden *p*-Methoxybenzyl(PMB)-Schutzgruppen gelang die transannulare Ketalisierung in zwei Schritten. Zunächst wurde durch Reaktion von **135** mit dem sterisch anspruchsvollen kationischen Goldkatalysator **136** ein regioselektiver 6-*endo*-*dig*-Angriff der C13-OH-Gruppe auf das Alkin erzwungen. Unter mild sauren Bedingungen bei erhöhter Temperatur setzte sich der so gebildete Enolether **138** durch Angriff der Hydroxygruppe an C21 weiter zum gewünschten Ketal **139** um. Nach Bestätigung der korrekten Konstitution und Stereostruktur durch Kristallstrukturanalyse wurde Verbindung **139** zügig in den Naturstoff Spirastrellolid F (**140**) überführt.<sup>[164]</sup>

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Alkenmetathese wurde ab dem Zeitpunkt zu einem unverzichtbaren Instrument für Syntheschemiker, als strukturell gut definierte Katalysatoren verfügbar wurden, die hoch aktiv und zugleich tolerant und robust waren; dies führte zu einem raschen Siegeszug der Reaktion.<sup>[20,112,168,169]</sup> Die heute klassischen Alkenmetathese-Katalysatoren ermöglichen eine geradezu märchenhafte Vielfalt an Anwendungen, die von niedermolekularen Verbindungen bis in die Polymerchemie reichen. Da wir zudem in einem „Olefin-Zeitalter“ leben, zumindest solange die chemische Industrie im Wesentlichen auf Erdöl als primärem Rohstoff aufbaut,



**Schema 32.** Abschluss der Totalsynthese der „zweiten Generation“ von Spirastrellolid F. Bn = Benzyl; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzo-chinon; PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

profitiert die Alkenmetathese zusätzlich von einer hervorragenden Substratbasis.

Obwohl letzterer Aspekt für die Alkinmetathese *a priori* deutlich weniger günstig ist, bietet sie ebenfalls vielfältige präparative Möglichkeiten. Mit einer gewissen Verzögerung konnten auch in diesem Fall die Katalysatoren von schlecht definierten, weil *in situ* erzeugten, Entitäten zu strukturell definierten und mechanistisch sehr gut verstandenen Spezies weiterentwickelt werden. Dabei haben sie sowohl an Aktivität als auch deutlich an Toleranz gegenüber polaren Gruppen gewonnen, die jener der besten heute verfügbaren Alkenmetathese-Katalysatoren kaum nachsteht; dies wird an einigen der in diesem Aufsatz diskutierten Beispiele offenbar. Außerdem wurden vor kurzem luftstabile Varianten beschrieben, was die Praktikabilität ebenfalls wesentlich verbessert. Diese Entwicklung ist übrigens auch ein schlagendes Beispiel dafür, dass erstklassige Kompatibilität und Benutzerfreundlichkeit nicht zwingend den Einsatz von Edelmetallen erfordern, sondern auch mit billigen, umweltverträgli-

chen und wesentlich nachhaltigeren unedlen Metallen zu erreichen sind.

Trotz einer grundlegenden mechanistischen Verwandtschaft ist die Alkinmetathese chemisch orthogonal zu Olefinmetathese,<sup>[82]</sup> was sie ideal für Anwendungen auf Produkte macht, die mehr als eine ungesättigte Gruppierung enthalten. Zwar beschränken sich die meisten der bisher publizierten Beispiele auf die selektive Halb reduktion der primär gebildeten Alkine zu stereochemisch einheitlichen Alkenen, doch ist das Feld möglicher Anwendungen mit Sicherheit wesentlich breiter. So ist eine Vielfalt anderer Folgereaktionen denkbar, wobei der Einsatz alkinophiler  $\pi$ -Säurekatalysatoren besonders attraktiv erscheint. Untersuchungen in diese Richtung sollten von den neuen anwenderfreundlichen, weil leicht handhabbaren Alkinmetathese-Katalysatoren profitieren, wozu beizutragen sich unsere Gruppe weiterhin bemühen wird.

Ich danke der MPG, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie SusChemSys (Ziel-2-Programm NRW) für großzügige finanzielle Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern, die seit 1998 an unserem Alkinmetathese-Projekt teilgehabt haben, für ihre intellektuellen und experimentellen Beiträge. Ihre Namen finden sich in den Literaturzitaten.

Eingegangen am 11. Juni 2012

Online veröffentlicht am 25. Januar 2013

- [1] F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1548–1549.
- [2] Für weitere frühe Arbeiten über Heterogenkatalysatoren für die Alkinmetathese, siehe: a) A. Mortreux, M. Blanchard, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1641–1643; b) J. A. Moulijn, H. J. Reitsma, C. Boelhouwer, *J. Catal.* **1972**, 25, 434–436; c) A. Mortreux, F. Petit, M. Blanchard, *J. Mol. Catal.* **1980**, 8, 97–106.
- [3] A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 786–787.
- [4] a) A. Mortreux, N. Dy, M. Blanchard, *J. Mol. Catal.* **1975**, 1, 101–109; b) A. Mortreux, F. Petit, M. Blanchard, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4967–4968; c) A. Bencheick, M. Petit, A. Mortreux, F. Petit, *J. Mol. Catal.* **1982**, 15, 93–101; d) A. Mortreux, J. C. Delgrange, M. Blanchard, B. Lubochinsky, *J. Mol. Catal.* **1977**, 2, 73–82.
- [5] a) J. A. K. du Plessis, H. C. M. Vosloo, *J. Mol. Catal.* **1991**, 65, 51–54; b) H. C. M. Vosloo, J. A. K. du Plessis, *J. Mol. Catal. A* **1998**, 133, 205–211; c) S. Devarajan, D. R. M. Walton, G. J. Leigh, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 181, 99–104.
- [6] D. Villemain, P. Cadiot, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5139–5140.
- [7] a) N. Kaneta, T. Hirai, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 627–628; b) N. Kaneta, K. Hikichi, S. Asaka, M. Uemura, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 1055–1056; c) M. Nishida, H. Shiga, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8606–8608.
- [8] a) L. Kloppenburg, D. Song, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7973–7974; b) N. G. Pschirer, U. H. F. Bunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2481–2484; c) R. K. Bly, K. M. Dyke, U. H. F. Bunz, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 825–829.
- [9] a) K. Grela, J. Ignatowska, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3747–3749; b) V. V. Sashuk, J. Ignatowska, K. Grela, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7748–7751.
- [10] a) V. Maraval, C. Lepetit, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, R. Chauvin, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2155–2159; b) V. Huc, R. Weihofen, I. Martin-Jimenez, P. Oulié, C. Lepetit, G. Lavigne, R. Chauvin, *New J. Chem.* **2003**, 27, 1412–1414.
- [11] Für den Einsatz von Opfer-Alkinen zwecks Bildung des aktiven Alkylidins vor Zugabe des jeweiligen Substrats, siehe: G. Brizius, U. H. F. Bunz, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2829–2831.
- [12] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1856–1871.
- [13] a) A. Fürstner, K. Grela, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11799–11805; b) A. Fürstner, K. Grela, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1292–1294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1234–1236.
- [14] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1592–1594.
- [15] So wurde die Beobachtung, dass in einigen von Mortreux-Katalysatoren bewirkten Alkinmetathesen auch [2+2+2]-Cycloaddukte erhalten wurden, als mechanistischer Hinweis gewertet, dass Metallacyclopentadiene als Zwischenstufen auftreten könnten, siehe Lit. [7]. Es ist allerdings keineswegs sicher, dass solche Cycloaddukte und die jeweiligen Metatheseprodukte aus denselben Intermediaten hervorgehen.
- [16] Die Pyrolyse von Metall-Cyclobutadien-Komplexen führt zur Cycloreversion unter Freisetzung von Alkinen, was formal einer Alkinmetathese ähnelt, siehe: J. R. Fritch, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 439–440; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 409–411.
- [17] a) Metallatetrahedrane wurden ebenfalls als mögliche Intermediate in Erwägung gezogen, siehe: J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Mol. Catal.* **1982**, 15, 75–79; b) frühe Rechnungen zeigten jedoch, dass diese wahrscheinlich unreaktive Senken aber keine reaktiven Intermediate sind, siehe: T. Woo, E. Folga, T. Ziegler, *Organometallics* **1993**, 12, 1289–1298.
- [18] a) J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3932–3934; b) S. F. Pedersen, R. R. Schrock, M. R. Churchill, H. J. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6808–6809.
- [19] R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 342–348.
- [20] R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3832–3844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3748–3759.
- [21] a) R. R. Schrock, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 145–179; b) R. R. Schrock, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2541–2550.
- [22] a) M. Sato, M. Watanabe, *Chem. Commun.* **2002**, 1574–1575; b) T. Bobula, J. Hudlický, P. Novák, R. Gyepes, I. Císařová, P. Štěpnička, M. Kotora, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3911–3920; c) M. Kotora, D. Nečas, P. Štěpnička, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, 68, 1897–1903.
- [23] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1758–1760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1734–1736.
- [24] A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11108–11113.
- [25] Übersichten: a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307–2320; b) W. Zhang, J. S. Moore, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93–120; c) R. R. Schrock, C. Czekelius, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 55–77; d) A. Mortreux, O. Coutelier, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 254, 96–104; e) X. Wu, M. Tamm, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 82–93; f) P. W. Davies in *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts* (Hrsg.: J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 205–223.
- [26] R. R. Schrock in *Handbook of Metathesis*, Band 1 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 173–189.
- [27] A. Fürstner in *Handbook of Metathesis*, Band 2 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 432–462.
- [28] E. O. Fischer, G. Kreis, C. G. Kreiter, J. Müller, G. Huttner, H. Lorenz, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 618–620; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 564–565.
- [29] *Carbyne Complexes* (Hrsg.: H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, R. R. Schrock, U. Schubert, K. Weiss), VCH, Weinheim, **1988**.
- [30] Das historisch erste hochvalente Alkylidin war ein Komplex des Tantals; über Reaktionen mit Alkinen wurde nicht berichtet, siehe: L. J. Guggenberger, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2935.
- [31] D. N. Clark, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6774–6776.
- [32] R. R. Schrock, D. N. Clark, J. Sancho, J. H. Wengrovius, S. M. Rocklage, S. F. Pedersen, *Organometallics* **1982**, 1, 1645–1651.
- [33] M. A. Stevenson, M. D. Hopkins, *Organometallics* **1997**, 16, 3572–3573.
- [34] Für eine umfassende computerchemische Studie, die auch die Einflüsse verschiedener anionischer Liganden auf die Barrieren der einzelnen Reaktionsschritte im Detail untersucht, siehe: J. Zhu, G. Jia, Z. Lin, *Organometallics* **2006**, 25, 1812–1819.
- [35] R. R. Schrock, J. Sancho, S. F. Pederson, *Inorg. Synth.* **1989**, 26, 44–51.
- [36] a) M. H. Chisholm, J. D. Martin, J. E. Hill, I. P. Rothwell, *Inorg. Synth.* **1992**, 29, 137–140; b) M. Akiyama, M. H. Chisholm, F. A. Cotton, M. W. Extine, D. A. Haitko, D. Little, P. E. Fanwick, *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 2266–2270.

- [37] R. R. Schrock, M. L. Listemann, L. G. Sturges, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4291–4293.
- [38] M. L. Listemann, R. R. Schrock, *Organometallics* **1985**, *4*, 74–83.
- [39] Selbst mit *t*BuO-Liganden wurde in einzelnen Fällen die Bildung schwach gebundener Dimere beobachtet, siehe: M. H. Chisholm, D. M. Hoffmann, J. C. Huffman, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2903–2906.
- [40] Für eine Diskussion von Alkoxiden als privilegierten Liganden für die Alken- und Alkinmetathese, siehe: R. R. Schrock, *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177–3195.
- [41] J. S. Murdzek, L. Blum, R. R. Schrock, *Organometallics* **1988**, *7*, 436–441.
- [42] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, J. H. Freudenberger, M. R. Churchill, J. W. Ziller, *Organometallics* **1986**, *5*, 25–33.
- [43] M. R. Churchill, J. W. Ziller, J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, *Organometallics* **1984**, *3*, 1554–1562.
- [44] Für eine ausführliche Studie über die Struktur und Bindungsverhältnisse in Metallacyclobutadienen, siehe: C. H. Suresh, G. Frenking, *Organometallics* **2010**, *29*, 4766–4769.
- [45] J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, *Organometallics* **1986**, *5*, 398–400.
- [46] a) I. Feinstein-Jaffe, S. F. Pedersen, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7176–7177; b) I. Feinstein-Jaffe, J. C. Dewan, R. R. Schrock, *Organometallics* **1985**, *4*, 1189–1193.
- [47] J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, *3*, 1563–1573.
- [48] Die Polymerisation von 2-Butin hält den Katalysator von seiner eigentlichen Aufgabe ab; dieses Phänomen wurde als „Pseudovergiftungs-Effekt“ bezeichnet, siehe Lit. [25b, 89].
- [49] a) S. Beer, K. Brandhorst, C. G. Hrib, X. Wu, B. Haberlag, J. Grunenberg, P. G. Jones, M. Tamm, *Organometallics* **2009**, *28*, 1534–1545; b) S. Beer, C. G. Hrib, P. G. Jones, K. Brandhorst, J. Grunenberg, M. Tamm, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9047–9051; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8890–8894; c) B. Haberlag, X. Wu, K. Brandhorst, J. Grunenberg, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8868–8877.
- [50] X. Wu, C. G. Daniliuc, C. G. Hrib, M. Tamm, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 4147–4151.
- [51] Z. J. Tonzetich, Y. C. Lam, P. Müller, R. R. Schrock, *Organometallics* **2007**, *26*, 475–477.
- [52] S. Beer, K. Brandhorst, J. Grunenberg, C. G. Hrib, P. G. Jones, M. Tamm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 981–984.
- [53] a) I. A. Weinstock, R. R. Schrock, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 135–144; b) M. Chabanas, A. Baudouin, C. Copéret, J.-M. Basset, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2062–2063.
- [54] a) L. G. McCullough, R. R. Schrock, J. C. Dewan, J. C. Murdzek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5987–5998; b) L. G. McCullough, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4067–4068.
- [55] Für eine Variante mit Biphenyl-2,2'-diolat-Ligand, siehe: R. R. Schrock, J. Y. Jamieson, J. P. Araujo, P. J. Bonitatebus, Jr., A. Sinha, L. P. H. Lopez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 56–67.
- [56] Interne Alkine reagieren nicht, während terminale Alkine meist nur geringe Ausbeuten ergeben.
- [57] a) Y.-C. Tsai, P. L. Diaconescu, C. C. Cummins, *Organometallics* **2000**, *19*, 5260–5262; b) J. M. Blackwell, J. S. Figueroa, F. H. Stephens, C. C. Cummins, *Organometallics* **2003**, *22*, 3351–3353.
- [58] C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, 1777–1786.
- [59] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454.
- [60] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299–5317.
- [61] a) J. C. Peters, A. L. Odom, C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1997**, 1995–1996; b) T. Agapie, P. L. Diaconescu, C. C. Cummins, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2412–2413.
- [62] Wie in Abschnitt 2.6 näher ausgeführt, gehen Metallacyclobutadien-Komplexe, die sich von Methyldinkomplexen ableiten, transannulare C–H-Aktivierungen ein, die unter Abspaltung eines der anionischen Liganden zu den entsprechenden Deprotiometallacyclen führen. Dieser Reaktionspfad wird wahrscheinlich auch im Fall des Komplexes **25** beschritten.
- [63] a) W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329–335; b) W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2003**, 832–833.
- [64] a) W. Zhang, Y. Lu, J. S. Moore, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 163–176; b) W. Zhang, H. M. Cho, J. S. Moore, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 177–191.
- [65] H. Weissman, K. N. Plunkett, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 599–602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 585–588.
- [66] Für andere auf Kieselgel immobilisierte Alkinmetathese-Katalysatoren, siehe: a) O. Coutelier, R. M. Gauvin, G. Nowogrocki, J. Trébosc, L. Delevoye, A. Mortreux, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 5541–5547; b) H. M. Cho, H. Weissman, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4256–4258; c) Lit. [53]; d) R. M. Gauvin, O. Coutelier, E. Berrier, A. Mortreux, L. Delevoye, J.-F. Paul, A.-S. Mamède, E. Payen, *Dalton Trans.* **2007**, 3127–3130; e) N. Merle, M. Taoufik, M. Nayer, A. Baudouin, E. Le Roux, R. M. Gauvin, F. Lefebvre, J. Thivolle-Cazat, J.-M. Basset, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1733–1737.
- [67] a) K. Jyothish, W. Zhang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3497–3500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3435–3438; b) K. Jyothish, Q. Wang, W. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2073–2078.
- [68] J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045–11057.
- [69] J. Heppekausen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10281–10299.
- [70] M. H. Chisholm, K. Folting, M. L. Lynn, D. B. Tiedtke, F. Lemoigno, O. Eisenstein, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2318–2326.
- [71] a) A. M. Geyer, E. S. Wiedner, J. B. Gary, R. L. Gdula, N. C. Kuhlmann, M. J. A. Johnson, B. D. Dunietz, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8984–8999; b) R. L. Gdula, M. J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9614–9615; c) A. M. Geyer, M. J. Holland, R. L. Gdula, J. E. Goodman, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *708*–709, 1–9.
- [72] Für eine verwandte Umwandlung von Eisennitriden in Eisenalkylidine im Massenspektrometer, siehe: J. P. Boyd, M. Schlangen, A. Grohmann, H. Schwarz, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1430–1434.
- [73] M. Bindl, R. Stade, E. K. Heilmann, A. Picot, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9468–9470.
- [74] Für frühere Anwendungen von Silanolen, siehe: a) D. Villemain, M. Héroux, V. Blot, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3701–3703; b) H. M. Cho, H. Weissman, S. R. Wilson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14742–14743.
- [75] Bipyridin oder Phenanthroline machen auch Schrock-Alkyldene luftstabil, siehe: J. Heppekausen, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7975–7978; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7829–7832.
- [76] Siehe auch: a) E. S. Wiedner, K. J. Gallagher, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5936–5945; b) A. D. Finke, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7939–7941.
- [77] a) A. Mayr, G. A. McDermott, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 548–549; b) A. Mayr, G. A. McDermott, A. M. Dorries, *Organometallics* **1985**, *4*, 608–610; c) G. A. McDermott, A. M. Dorries, A. Mayr, *Organometallics* **1987**, *6*, 925–931.
- [78] In diesem Zusammenhang sei hervorgehoben, dass die bevorzugte Synthese des heteroleptischen Komplexes **17**, die unabhängig von Tamm und Mitarbeitern entwickelt wurde, einer ähnlichen Route folgt, siehe Lit. [49c].

- [79] S. Lysenko, B. Haberlag, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *ChemCatChem* **2011**, 3, 115–118.
- [80] Komplex **47a** ist selbst noch bei –10°C aktiv.
- [81] V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11042–11044.
- [82] Die Alkinmetathese ist insofern chemisch orthogonal zur Alkenmetathese, als die gängigen Metallalkylidin-Katalysatoren Olefine jedweder Art tolerieren. Umgekehrt ist die Orthogonalität hingegen wesentlich weniger strikt: So reagieren etwa Alkenmetathese-Katalysatoren vom Grubbs- oder Schrock-Typ sehr wohl mit Alkinen, wie aus der umfangreichen Literatur über Enin-Metathese sowie der Polymerisationschemie deutlich hervorgeht, siehe Lit. [92,93]. Dennoch gibt es Beispiele, bei denen Alkine in Gegenwart von Alkenmetathese-Katalysatoren unverändert erhalten bleiben; ein instruktiver Fall ist die in Schema 18 gezeigte Acetogenin-Synthese.
- [83] Wegen des geringfügig größeren kovalenten Radius von Wolfram mag dies für Komplexe vom Typ  $[(\text{Ar}_3\text{SiO})_3\text{W}\equiv\text{CR}]$  jedoch anders sein; Untersuchungen in dieser Richtung werden zurzeit durchgeführt.
- [84] Für allgemeine Diskussionen, siehe: a) C. Krempner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1689–1698; b) P. T. Wolczanski, *Polyhedron* **1995**, 14, 3335–3362.
- [85] Diese Reaktion hat Präzedenz in der reversiblen Bildung des Diwolframatetrahedrals  $[(t\text{BuO})_6\text{W}_2(\mu-\text{C}_2\text{H}_2)]$  aus dem Wolframethylidin-Komplex  $[(t\text{BuO})_3\text{W}\equiv\text{CH}]$ , siehe: a) M. H. Chisholm, K. Folting, D. M. Hoffman, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6794–6805; b) M. H. Chisholm, B. K. Conroy, B. W. Eichhorn, K. Folting, D. M. Hoffman, J. C. Huffman, N. S. Marchant, *Polyhedron* **1987**, 6, 783–792.
- [86] Verwandte Spezies werden bei der Reaktion von Alkinen mit Dimolybdän- oder Diwolfram-Hexaalkoxid-Komplexen mit  $\text{M}\equiv\text{M}$ -Dreifachbindung durchlaufen, siehe: a) M. H. Chisholm, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 419–425; b) Lit. [37]; c) I. A. Latham, L. R. Sita, R. R. Schrock, *Organometallics* **1986**, 5, 1508–1510; d) S. Fantacci, N. Re, M. Rosi, A. Sgamellotti, M. F. Guest, P. Sherwood, C. Floriani, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 3845–3852.
- [87] Für Deprotiometallacyclobutadien-Komplexe des Wolframs siehe: a) L. G. McCullough, M. L. Listemann, R. R. Schrock, M. R. Churchill, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6729–6730; b) M. R. Churchill, J. W. Ziller, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 281, 237–248; c) für eine computerchemische Analyse, siehe: C. H. Suresh, G. Frenking, *Organometallics* **2012**, 31, 7171–7180.
- [88] Über erste Fortschritte in Richtung einer nachhaltigen Metathese terminaler Alkine berichten: a) O. Coutelier, A. Mortreux, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2038–2042; b) O. Coutelier, G. Nowogrocki, J.-F. Paul, A. Mortreux, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2259–2263.
- [89] a) W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11863–11870; b) W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12796.
- [90] K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego, **1997**.
- [91] *Handbook of Metathesis*, Band 1–3 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [92] a) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317–1382; b) E. C. Hansen, D. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 509–519; c) M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, 1, 133–154; d) C. Fischmeister, C. Bruneau, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 156–166.
- [93] T. Masuda, F. Sanda in *Handbook of Metathesis*, Band 3 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 375–406.
- [94] Ein Mechanismus auf Basis einer Umlagerung von Carbin- zu Carbenkomplexen wurde bereits von Katz und Mitarbeitern zur Erklärung angeführt, weshalb Fischer-Carbene keine echten Alkinmetathesen katalysieren, wohl aber terminale Alkine effektiv zu Polyacetylenen umsetzen, siehe: a) T. J. Katz, T. H. Ho, N.-Y. Shih, Y.-C. Ying, V. I. W. Stuart, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2659–2668; b) für eine weitere frühe Untersuchung, siehe: S. J. Landon, P. M. Shulman, G. L. Geoffroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 6739–6740.
- [95] Es ist denkbar, dass ein solcher Ringerweiterungsprozess cyclische Polymere liefert; dieser Aspekt wurde bislang weder bestätigt noch widerlegt.
- [96] S. Sarkar, K. P. McGowan, S. Kuppuswamy, I. Ghiviriga, K. A. Abboud, A. S. Veige, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4509–4512.
- [97] a) S. A. Krouse, R. R. Schrock, R. E. Cohen, *Macromolecules* **1987**, 20, 903–904; b) S. A. Krouse, R. R. Schrock, *Macromolecules* **1989**, 22, 2569–2576.
- [98] Für verwandte Beispiele, siehe: a) X.-P. Zhang, G. C. Bazan, *Macromolecules* **1994**, 27, 4627–4628; b) M. Carnes, D. Bucella, T. Siegrist, M. L. Steigerwald, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14078–14079.
- [99] S. Lysenko, B. Haberlag, X. Wu, M. Tamm, *Macromol. Symp.* **2010**, 293, 20–23.
- [100] F. R. Fischer, C. Nuckolls, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7415–7418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7257–7260.
- [101] K. Weiss, A. Michel, E.-M. Auth, U. H. F. Bunz, T. Mangel, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 522–525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 506–509.
- [102] a) U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 998–1010; b) U. H. F. Bunz in *Handbook of Metathesis*, Band 3 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 354–374.
- [103] a) W. Zhang, J. S. Moore, *Macromolecules* **2004**, 37, 3973–3975; b) W. Zhang, S. M. Brombosz, J. L. Mendoza, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10198–10201; c) A. D. Finke, D. E. Gross, A. Han, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14063–14070; d) Übersicht: W. Zhang, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4524–4548; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4416–4439.
- [104] a) L. Kloppenburg, D. Jones, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **1999**, 32, 4194–4203; b) N. G. Pschirer, W. Fu, R. D. Adams, U. H. F. Bunz, *Chem. Commun.* **2000**, 87–88; c) G. Brizius, N. G. Pschirer, W. Steffen, K. Stitzer, H.-C. zur Loyer, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12435–12440; d) N. G. Pschirer, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2000**, 33, 3961–3963; e) G. Brizius, S. Kroth, U. H. F. Bunz, *Macromolecules* **2002**, 35, 5317–5319.
- [105] a) O. Š. Miljanic, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Synlett* **2003**, 29–33; b) B. Hellbach, R. Gleiter, F. Rominger, *Synthesis* **2003**, 2535–2541; c) C. A. Johnson, Y. Lu, M. M. Haley, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3725–3728; d) J. Jiang, G. N. Tew, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4393–4396.
- [106] a) D. E. Gross, J. S. Moore, *Macromolecules* **2011**, 44, 3685–3687; b) D. E. Gross, E. Discekici, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4426–4428.
- [107] Eine neue und im größeren Maßstab durchführbare Synthesemethode für propinylierte Arene findet sich in: a) G. Seidel, A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2055–2070; b) A. Fürstner, G. Seidel, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11165–11176.
- [108] A. Fürstner, T. Dierkes, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2463–2465.
- [109] Für eine grundlegende Studie und die Klassifizierung unterschiedlicher Alkene, siehe: A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360–11370.
- [110] A. Fürstner, C. Mathes, *Org. Lett.* **2001**, 3, 221–223.
- [111] Ein weiteres Beispiel einer erfolgreichen ACM findet sich im Kontext einer Totalsynthese von Terpestacin: J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10682–10691.
- [112] a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18–29; b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043; c) K. C. Nicolaou, P. G.

- Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; d) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature* **2007**, *450*, 243–251; e) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238.
- [113] Für die ersten systematischen Untersuchungen zur Makrocyclisierung durch RCM, siehe: a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943; b) A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005–7008; c) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803; d) A. Fürstner, T. Müller, *Synlett* **1997**, 1010–1012; e) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [114] a) M. Yu, C. Wang, A. F. Kyle, P. Jakubec, D. J. Dixon, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *479*, 88–93; b) S. J. Meek, R. V. O'Brien, J. Llaveria, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Nature* **2011**, *471*, 461–466.
- [115] B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693–699.
- [116] N. Ghalit, A. J. Poot, A. Fürstner, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2961–2964.
- [117] Für weitere Anwendungen der Alkinimetathese auf Aminosäuren und Peptide, siehe: a) S. Groothuys, S. A. M. W. van den Broek, B. H. M. Kuijpers, M. IJsselstijn, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Synlett* **2008**, 111–115; b) B. Aguilera, L. B. Wolf, P. Nieczypor, F. P. J. T. Rutjes, H. S. Overkleft, J. C. M. van Hest, H. E. Schoemaker, B. Wang, J. C. Mol, A. Fürstner, M. Overhand, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3584–3589; c) N. Ghalit, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *254*, 68–77; d) M. IJsselstijn, B. Aguilera, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, F. L. van Delft, H. E. Schoemaker, H. S. Overkleft, F. P. J. T. Rutjes, M. Overhand, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4379–4382; e) M. IJsselstijn, J. Kaiser, F. L. van Delft, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes, *Amino Acids* **2003**, *24*, 263–266.
- [118] a) E. B. Bauer, S. Szafert, F. Hampel, J. A. Gladysz, *Organometallics* **2003**, *22*, 2184–2186; b) E. B. Bauer, F. Hampel, J. A. Gladysz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 812–822; c) R. Dembinski, S. Szafert, P. Haquette, T. Lis, J. A. Gladysz, *Organometallics* **1999**, *18*, 5438–5440.
- [119] S. Lysenko, J. Volbeda, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6861–6865; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6757–6761.
- [120] P. Kraft, C. Berthold, *Synthesis* **2008**, 543–550.
- [121] S. Schulz, S. Yildizhan, K. Stritzke, C. Estrada, L. E. Gilbert, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3434–3441.
- [122] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75–78.
- [123] K. Lehr, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7695–7700.
- [124] A. Fürstner, C. Mathes, K. Grela, *Chem. Commun.* **2001**, 1057–1059.
- [125] A. Fürstner, K. Radkowski, J. Grabowski, C. Wirtz, R. Mynott, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758–8762.
- [126] Für Anwendungen auf andere Kohlenhydratderivate, siehe: D. Doyle, P. V. Murphy, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2535–2544.
- [127] A. Fürstner, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 943–958.
- [128] A. Fürstner, A. Rumbo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608–2611.
- [129] V. Hickmann, A. Kondoh, B. Gabor, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13471–13480.
- [130] W. Chaladaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7035–7039; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929–6933.
- [131] Für eine Modellstudie zu verwandten Pyronen, siehe: D. Song, G. Blond, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6899–6904.
- [132] a) V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5301–5303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5209–5211; b) V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 655–658.
- [133] V. V. Vintonyak, M. Calà, F. Lay, B. Kunze, F. Sasse, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3709–3720.
- [134] A. Fürstner, M. Bindl, L. Jean, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9435–9438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9275–9278.
- [135] M. Bindl, L. Jean, J. Herrmann, R. Müller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12310–12319.
- [136] a) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6168–6193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6032–6056; b) A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9786–9823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592–9628; c) A. Fürstner, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 329–345.
- [137] M. Fouché, L. Rooney, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3060–3070.
- [138] B. J. Smith, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1643–1646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1599–1602.
- [139] M. G. Nilson, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4912–4915.
- [140] A. F. Kyle, P. Jakubec, D. M. Cockfield, E. Cleator, J. Skidmore, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10037–10039.
- [141] P. Jakubec, A. F. Kyle, J. Calleja, D. J. Dixon, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6094–6097.
- [142] a) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726–12727; b) B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922–7923; c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 30–31.
- [143] Für die ersten Anwendungen auf cyclische Substrate, siehe: A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182–2183.
- [144] F. Lacombe, K. Radkowski, G. Seidel, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315–7324.
- [145] Unlängst gelang es, eine katalytische *trans*-Hydrierung von Alkinen zu entwickeln, die als direkter Zugang zu *E*-Alkenen erhebliches Potenzial verspricht, zumal sie mit vielen funktionalen Gruppen kompatibel ist, siehe: K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 355–360; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 373–378.
- [146] K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11575–11579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11373–11377.
- [147] A. L. Mandel, V. Bellosta, D. P. Curran, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3282–3285.
- [148] D. Gallenkamp, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9232–9235.
- [149] Für ein weiteres frühes Beispiel, siehe: A. Fürstner, M. Bonnekessel, J. T. Blank, K. Radkowski, G. Seidel, F. Lacombe, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762–8783.
- [150] K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064–14066.
- [151] Unveröffentlichte Ergebnisse aus unserem Labor.
- [152] A. Fürstner, L. Turet, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3528–3532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462–3466.
- [153] A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5516–5518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358–5360.
- [154] A. Fürstner, D. De Souza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115–134.
- [155] A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aïssa, D. De Souza, C. Nevado, T. Tuttle, W. Thiel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 135–149.
- [156] A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aïssa, D. De Souza, O. Müller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 8103–8108.
- [157] A. Fürstner, O. Larionov, S. Flügge, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5641–5644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5545–5548.
- [158] Für Anwendungen einer Sequenz aus RCAM und Enin-Kreuzmetathese außerhalb der Naturstoffchemie, siehe: E. Groaz, D. Banti, M. North, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3727–3745.
- [159] Diese Umsetzung wurde mit *ent*-**121** unter Bildung von *ent*-**122** durchgeführt.
- [160] A. Fürstner, S. Flügge, O. Larionov, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011–4029.

- [161] A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521–1528.
- [162] a) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350; d) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211; e) Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817–7831.
- [163] A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221.
- [164] S. Benson, M.-P. Collin, A. Arlt, B. Gabor, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8898–8903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739–8744.
- [165] Übersicht: I. Paterson, S. M. Dalby, P. Maltas, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 406–419.
- [166] a) G. W. O’Neil, J. Ceccon, S. Benson, M.-P. Collin, B. Fasching, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10124–10129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9940–9945; b) S. Benson, M.-P. Collin, G. W. O’Neil, J. Ceccon, B. Fasching, M. D. B. Fenster, C. Godbout, K. Radkowski, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10130–10134; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9946–9950.
- [167] A. Fürstner, M. D. B. Fenster, B. Fasching, C. Godbout, K. Radkowski, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5636–5641; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5510–5515.
- [168] R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- [169] A. Fürstner, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6505–6511.
- [170] Während der Drucklegung dieses Aufsatzes erschien ein Bericht über die erfolgreiche Metathese aliphatischer terminaler Alkine mithilfe von  $[\text{ArC}\equiv\text{Mo}(\text{OR})_3]$  ( $\text{Ar} = \text{Mesityl}$ ,  $\text{R} = \text{CMe}(\text{CF}_3)_2$ ) als Katalysator, siehe: B. Haberlag, M. Freytag, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13195–13199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13019–13022.
- [171] Dies zeigt die während der Drucklegung veröffentlichte Totalsynthese von Leiodermatolid, dessen *Z,Z*-konfigurierte Dieneinheit durch RCAM/Halb reduktion aufgebaut wurde, siehe: J. Willwacher, N. Kausch-Busies, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12207–12212; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12041–12046.