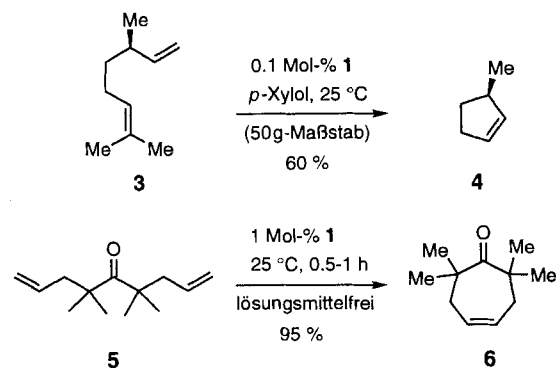
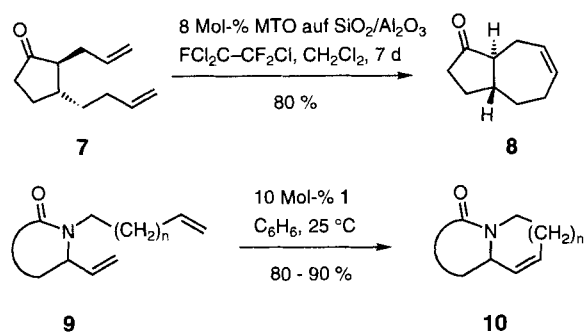


Die zum Teil außerordentliche Effizienz der Ringschluß-Metathese zeigt sich in den in Schema 3 angeführten Beispielen. So läßt sich mit Hilfe des Katalysators **1** aus β -Citronellen **3** einfach (optisch aktives) Methylcyclopenten **4** gewinnen, das anderweitig nur äußerst schwierig zugänglich ist und das unter anderem als Baustein für die Herstellung von Hauptketten-chiralen Polymeren durch ROMP von Interesse ist^[17]. Wirklich bemerkenswert ist die lösungsmittelfreie Cyclisierung des Diens **5** zum Cyloheptenon **6**^[16]. In diesem Fall scheint die konformative Präorganisation des Substrats eine entscheidende Rolle zu spielen, da das Methylgruppen-freie Analogon von **5** unter den gleichen Bedingungen polymerisiert – ein schönes Beispiel für den Thorpe-Ingold-Effekt.



Schema 3.

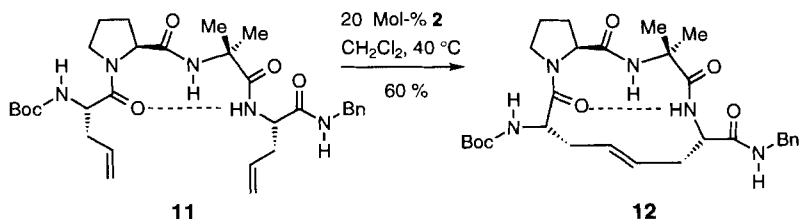
Auch kondensierte Ringsysteme lassen sich durch Metathese aufbauen, wie die in Schema 4 gezeigten Transformationen belegen. Für die Herstellung von teilhydrierten Azulenen (z.B. **7** \rightarrow **8**)^[17] wurde Methylrheniumtrioxid (MTO)^[18] eingesetzt. Allerdings scheint dieser Katalysator weniger aktiv als **1** und **2** zu sein und eine geringere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufzuweisen. Mit Hilfe von **1** wurde die Synthese kondensierter Stickstoffheterocyclen (**9** \rightarrow **10**) bewerkstelligt^[19] und somit ein neuer Zugang zu den Ringgerüsten biologisch wirksamer Alkaloide eröffnet.



Schema 4.

Auch achtgliedrige Ringe lassen sich durch Metathese schließen, aber nur wenn eine gewisse strukturelle Präorganisation des Substrats gegeben ist^[20]. S. J. Miller und R. H. Grubbs berichten in einer kürzlich erschienenen Arbeit von der Synthese cyclischer Peptide, die nicht zuletzt auch die Toleranz des Ru-

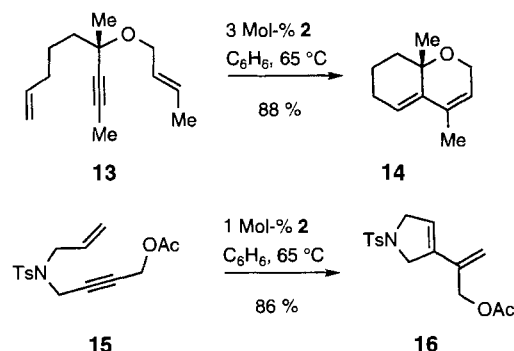
Katalysators **2** gegenüber NH-Gruppen demonstriert^[20b]. Besonders bemerkenswert ist die in Schema 5 dargestellte einfache Transformation des konformativ vorgeformten Substrats **11** in den 14gliedrigen Makrocyclus **12** (mit einer β -Turn-artigen Struktur).



Schema 5.

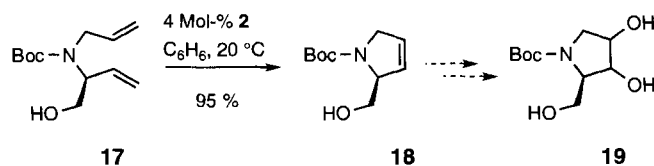
Metathese von Eninen und Dieninen

An dieser Stelle nur knapp erwähnt sei, daß sich die Metathesechemie mit großem Erfolg auch auf die Umsetzung von Eninen und Dieninen ausweiten läßt^[21, 22]. So reagiert das Substrat **13** in exzellenter Ausbeute zu dem bicyclischen Produkt **14**^[21], und auf mechanistisch ebenfalls nachvollziehbare Weise führt das Enin **15** zu dem konjugierten Dien **16**^[22a].

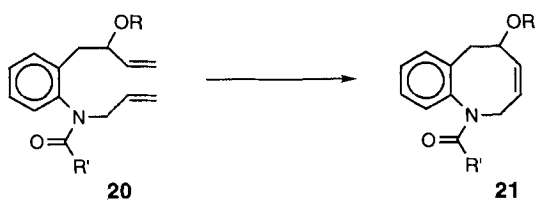


Anwendungen in der Synthese

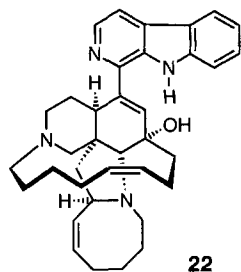
Nach dem großen Erfolg der methodischen Untersuchungen verwundert es nicht, daß konkrete Anwendungen der Ringschluß-Metathese in der zielmolekularorientierten Synthese nicht lange auf sich warten ließen. So nutzten C. M. Huwe und S. Blechert^[23] den Katalysator **2** zur Cyclisierung des Diens **17** zum Dehydroprolinolderivat **18**, einer idealen Vorstufe für pharmakologisch interessante Azazucker vom Typ **19**.



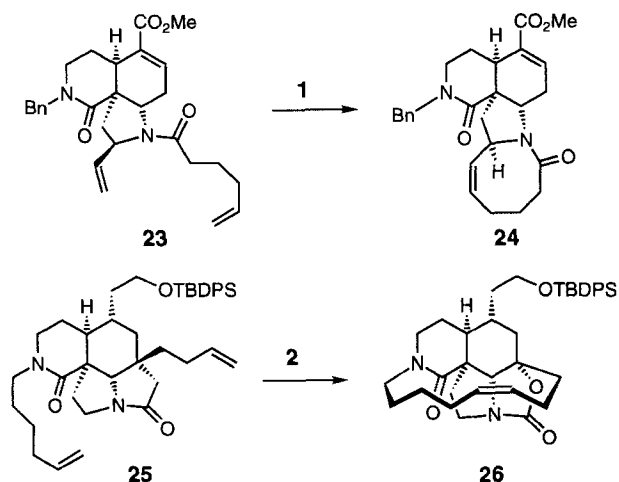
Bei Modellstudien zur Synthese des Antitumor-Antibiotikums FR-900482 wurde die Cyclisierung von Dieninen des Typs **20** zu Azabenzocyclooctadienen **21** unabhängig von zwei Arbeitsgruppen realisiert: S. F. Martin et al.^[24] verwendeten den Mo-Katalysator **1** (15 Mol-% **1**, Benzol, 50 °C, 77%), R. H. Grubbs und Mitarbeiter den Ru-Katalysator **2** (10 Mol-% **2**, Benzol, 60 °C, 59%).



Bewährt haben sich Metathese-Cyclisierungen auch im Zusammenhang mit geplanten Synthesen von Manzamin A **22**, einem vielversprechenden Antitumor-Alkaloid, dessen ungewöhnliche Struktur eine besondere Herausforderung für Synthetiker darstellt. So nutzten S. F. Martin et al.^[25] die Metathese zum Aufbau des achtegliedrigen Ringes (**23** → **24**), und U. K. Pandit und Mitarbeiter^[26] zeigten, daß sich sogar der makrocyclische Ring (Ru-katalysiert) schließen läßt (**25** → **26**, TBDPS = *t*BuPr₂Si). Hier offenbart sich die Leistungskraft der Metathesechemie bei der Lösung schwierigster Probleme in der Synthesechemie.

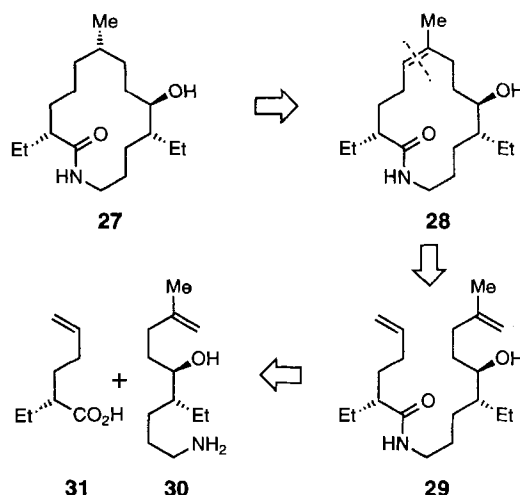


Hier offenbart sich die Leistungskraft der Metathesechemie bei der Lösung schwierigster Probleme in der Synthesechemie.



Totalsynthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons

Kürzlich berichteten A. H. Hoveyda und Mitarbeiter^[27] von einer bemerkenswerten Totalsynthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons **27**, bei der eine Metathese-Cyclisierung zum Aufbau eines zwölfgliedrigen Ringes herangezogen wurde. Bei Fluvirucin B₁ (auch als Sch 38516 bezeichnet) handelt es sich um ein natürlich vorkommendes Makrolactam-Glycosid mit interessanten antitumoralen und antiviralen Eigenschaften. Hoveyda et al. führten das Zielmolekül retrosynthetisch (Schema 6) auf ein offenkettiges Amid vom Typ **29** zurück, das im Metathese-Schlüsselschritt zu einem Olefin (**28**) cyclisiert wird. Im Vergleich zu alternativen Synthesestrategien, bei denen der Makrolactam-Ring durch Bildung der Amidbindung geschlossen würde, ist die Cyclisierungsvorstufe **29** auf sehr einfache und konvergente Weise durch Kupplung des Amins **30** mit der Carbonsäure **31** zugänglich.



Schema 6. Strategie der Fluvirucin-Synthese nach A. H. Hoveyda et al. in retrosynthetischer Darstellung.

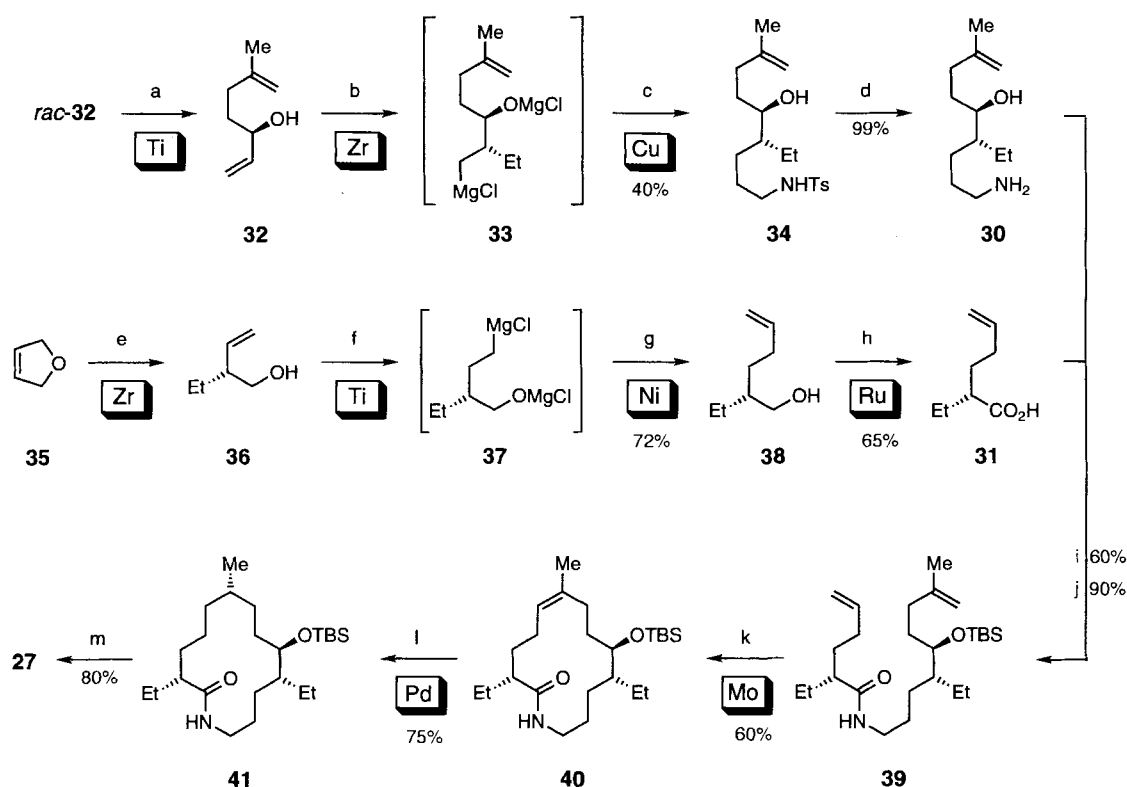
Die Synthese von Hoveyda et al. besticht nicht nur durch ihre klare strategische Konzeption, sondern auch durch die Tatsache, daß ganze Sequenzen übergangsmetallkatalysierter Reaktionen durchlaufen werden (Schema 7). So dient eine Ti-katalysierte kinetische Racematspaltung nach Sharpless der Gewinnung des optisch aktiven Edukts **32**, das regio- und diastereoselektiv durch Zr-katalysierte Carbomagnesierung^[28] umgesetzt wird. Die erhaltene Grignard-Zwischenstufe **33** wird Cu-katalysiert mit *N*-Tosylaziridin gekuppelt (→ **34**). Zur Herstellung des zweiten Teilstücks, der Carbonsäure **31**, wird zunächst aus **35** durch enantioselective Carbomagnesierung^[28] der Homoallylalkohol **36** erzeugt, der dann durch Ti-katalysierte Hydromagnesierung (→ **37**) und Ni-katalysierte Kreuzkupplung zu **38** homologisiert und schließlich Ru-katalysiert oxidiert wird.

Auf die Kupplung der beiden Teilstücke **30** und **31** (→ **39**) folgt die entscheidende Metathese-Cyclisierung mit Hilfe des Mo-Katalysators **1**, die nahezu vollständig *Z*-selektiv zum Alken **40** führt. Vor dem Hintergrund der allgemeinen Problematik beim Aufbau 14gliedriger Ringe ist die erreichte Ausbeute von 60 % als bemerkenswert hoch zu bewerten. Zur Komplettierung der Synthese wird **40** (vollkommen diastereoselektiv!) katalytisch hydriert (→ **41**) und schließlich desilyliert.

Insgesamt benötigten Hoveyda et al. nur wenig mehr als zehn Synthesestufen, darunter fünf übergangsmetallkatalysierte C-C-Verknüpfungen sowie vier weitere metallkatalysierte Transformationen. Die Synthese ist kurz, hochselektiv und sollte flexibel genug sein, um die Herstellung einer ganzen Palette von Fluvirucin-Analoga zu ermöglichen. Daß sie fast ohne Schutzgruppen auskommt, liegt daran, daß für die entscheidenden C-C-Verknüpfungen normale (nichtaktivierte) C-C-Doppelbindungen als funktionelle Ankergruppen dienen, die wegen ihrer Stabilität unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht geschützt werden müssen.

Fazit

Es steht wohl außer Frage, daß übergangsmetallvermittelte Reaktionen im allgemeinen und katalytische C-C-Verknüpfungen im besonderen eine immer wichtigere Rolle in der Organischen Synthese spielen werden, und die hier diskutierte katalyti-



Schema 7. Synthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons nach A. H. Hoveyda et al. Die in Kästchen gesetzten Elementsymbole kennzeichnen übergangsmetallkatalysierte Transformationen. Für die Bedingungen der Schritte a–m siehe Lit. [27].

sche Ringschluß-Metathese ist nur eine von mehreren interessanten neuen Methoden. Die Synthese des Fluvirucin-B₁-Aglycons (siehe Schema 7) kann als Prototyp einer neuen Generation von Totalsynthesen aufgefaßt werden, in der die Vielfalt metallkatalysierter Reaktionen konsequent und mit großem Erfolg genutzt wird. Und obwohl einige der Ausbeuten noch zu wünschen übrig lassen, kommt in dieser Synthese das Potential der Übergangsmetallkatalyse für die Synthese anspruchsvoller Zielmoleküle in einer bislang nur selten erreichten Dichte und Qualität zum Vorschein: ein Meisterstück katalytischer metallorganischer Synthesechemie, das allerdings (wie fast alle der erwähnten Ringschluß-Metathesereaktionen) ohne die Vorarbeiten aus den Laboratorien von R. H. Grubbs und R. R. Schrock nicht zustande gekommen wäre^[29].

Stichworte: Alkylidenkomplexe · Cyclisierungen · Fluvirucin · Katalyse · Metathesereaktionen

- [1] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, 1995.
- [2] a) R. H. Grubbs, S. H. Pine in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, New York, 1991, Kap. 9.3; b) R. R. Schrock, *The Streng Chemiker*, Vol. XIV, Streng Chemicals, Newburgport, MA, 1992, Nr. 1, S. 1–6.
- [3] a) R. H. Grubbs, W. Tumas, *Science* 1989, 243, 907–915; b) D. J. Brunelle, *Ring-Opening Polymerization, Mechanisms, Catalysis, Structure, Utility*, Hanser, München, 1993.
- [4] Für eine neuere Arbeit zur Herstellung acyclischer niedermolekularer Metatheseprodukte siehe z.B.: W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 5162–5263.
- [5] B. M. Trost, *Angew. Chem.* 1995, 107, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 259–281.
- [6] a) D. Villemin, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1715–1718; b) S. Warwel, H. Kätiker, *Synthesis* 1987, 935–937; c) M. F. C. Plugge, J. C. Mol, *Synlett* 1991, 507–508.

- [7] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5426–5427, 7324–7325.
- [8] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3875–3886.
- [9] a) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 3974–3975; b) S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *ibid.* 1993, 115, 9858–9859.
- [10] G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 3800–3801.
- [11] N. B. Bespalova, M. A. Bovina, M. B. Sergeeva, V. G. Zaikin, *Russ. Chem. Bull.* 1994, 43, 1425–1426.
- [12] L. R. Sita, *Macromolecules* 1995, 28, 656–657.
- [13] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9856–9857.
- [14] J. P. Morken, M. T. Didiuk, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3123–3124.
- [15] O. Fujimura, G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4029–4031.
- [16] M. D. E. Forbes, J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith, Jr., G. R. Schulz, K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10978–10980.
- [17] H. Junga, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3731–3732.
- [18] a) W. A. Herrmann, W. Wagner, U. N. Flessner, H. Komber, *Angew. Chem.* 1991, 103, 1704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1636; b) W. A. Herrmann, F. E. Kühn, R. W. Fischer, W. R. Thiel, C. C. Romao, *Inorg. Chem.* 1992, 31, 4431–4432.
- [19] S. F. Martin, Y. Liao, H.-J. Chen, M. Pätz, M. N. Ramser, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6005–6008.
- [20] a) S. J. Miller, S. H. Kim, Z. R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2108–2109; b) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *ibid.* 1995, 117, 5855–5856.
- [21] S. H. Kim, N. Bowden, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10801–10802.
- [22] a) A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* 1994, 1020–1022; b) S. Watanuki, N. Ochi-fuji, M. Mori, *Organometallics* 1994, 13, 4129–4130.
- [23] C. M. Huwe, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1621–1624.
- [24] S. F. Martin, A. S. Wagman, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1169–1170.
- [25] S. F. Martin, Y. Liao, Y. Wong, T. Rein, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 691–694.
- [26] a) B. C. Borer, S. Deerenberg, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3191–3194; b) *Pure Appl. Chem.* 1994, 66, 2131–2134.
- [27] A. F. Houry, Z. M. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2943–2944.
- [28] a) A. F. Houry, M. T. Didiuk, Z. M. Xu, N. R. Horan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 6614–6624; b) für eine Übersicht siehe: H.-G. Schmalz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1994, 42, 724–729.
- [29] Kürzlich erschien eine weitere kurze Übersicht über die Ringschluß-Olefin-Metathese: U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 1995, 43, 809.