

Kreuzmetathese von Olefinen

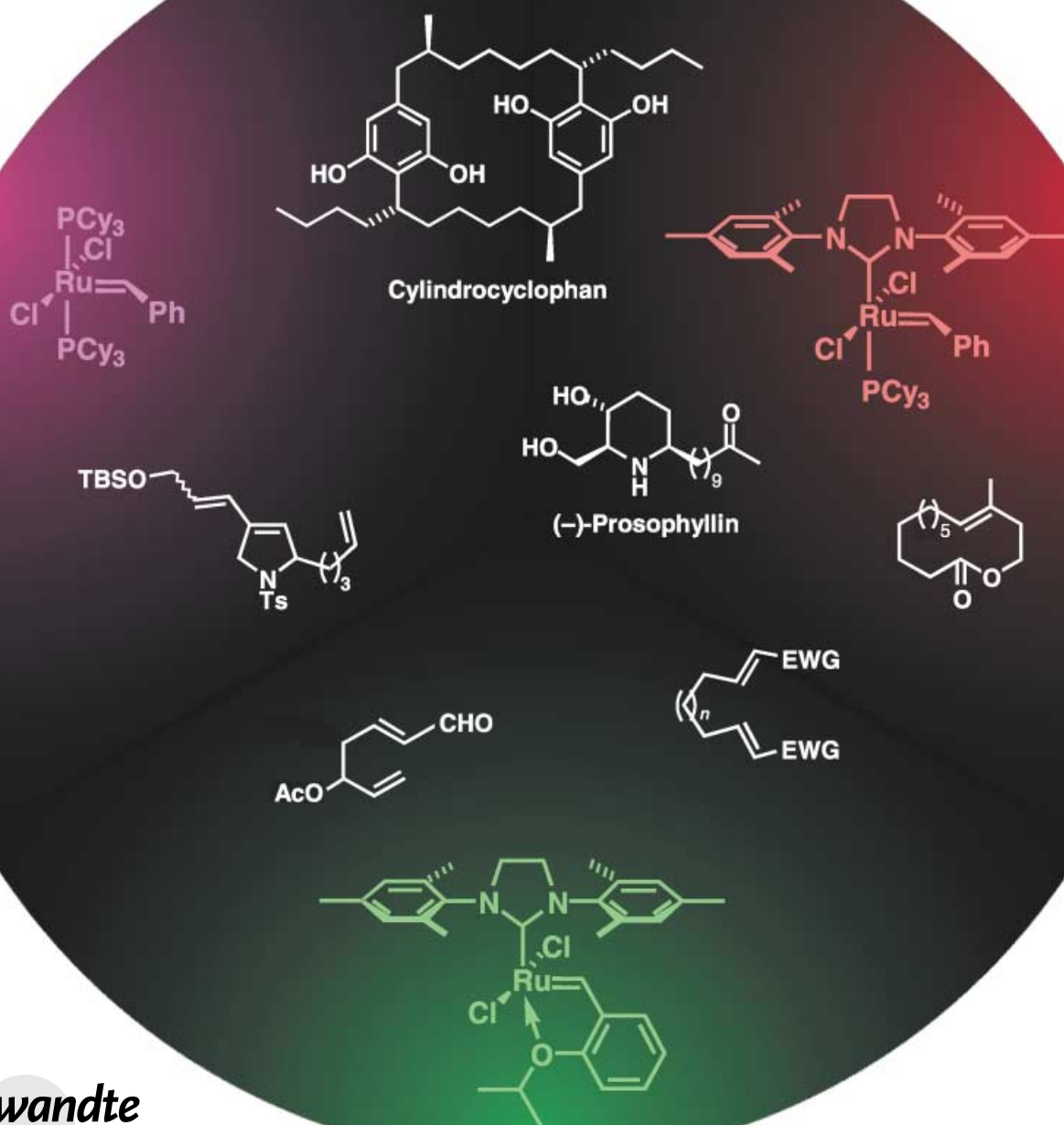
# Jüngste Entwicklungen bei der gekreuzten Olefinmetathese

Stephen J. Connon und Siegfried Blechert\*

**Stichwörter:**

Homogene Katalyse · Kreuzmetathese · Olefine · Ringöffnungsmetathese · Synthesemethoden

Professor Helmut Schwarz zum 60. Geburtstag gewidmet



Unter den vielen übergangsmetallvermittelten C-C-verknüpfenden Reaktionen ist die Olefinmetathese in den letzten Jahren durch die große Bandbreite an möglichen Umsetzungen mit käuflichen und leicht handhabbaren Katalysatoren hervorgetreten und gilt heutzutage als eine der mächtigsten Synthesemethoden in der Organischen Chemie. Die intermolekulare Variante dieser Reaktion, die Kreuzmetathese, führte trotz ihres hohen synthetischen Nutzens bis vor kurzem eher ein Schattendasein. Durch die Entwicklung neuer, besserer Katalysatoren konnte die Selektivität, die Toleranz gegen funktionelle Gruppen und die Effizienz der Katalyse jedoch auf ein Niveau gesteigert werden, das noch bis vor wenigen Jahren als unvorstellbar galt. Dank dieser Fortschritte und dem verbesserten Verständnis des Reaktionsmechanismus und der Katalysator-Substrat-Wechselwirkungen werden Kreuzmetathesen heute in zunehmendem Maße in mehrstufigen Reaktionssequenzen und Naturstoffsynthesen verwendet. Die kürzlich vorgestellte Einbeziehung von Alkinen und sterisch gehinderten bicyclischen Olefinen als Substrate für bimolekulare Kuppelungen, die Entwicklung von enantioselektiven und in Wasser ausführbaren Kreuzmetathesen und die erfolgreiche Kombination der Olefinmetathese und der Festphasensynthese in der Organischen Chemie haben die Anwendungsbreite der Kreuzmetathese noch zusätzlich vergrößert.

## 1. Einleitung

Die gekreuzte Olefinmetathese<sup>[1]</sup> kann formal als ein Metallcarben-katalysierter gegenseitiger intermolekularer Austausch von Alkyliden(oder Carben)-Einheiten zwischen zwei Olefinen beschrieben werden. Drei Hauptvarianten werden hierbei unterschieden (Abbildung 1): a) die Kreuzmetathese, b) die Ringöffnungs-Kreuzmetathese und c) die intermolekulare En-In-Metathese.<sup>[2]</sup>

Die Kreuzmetathese (CM) weist als acyclische C-C-verknüpfende Reaktion viele der Vorzüge auf, die auch anderen modernen Olefinmetathesereaktionen eigen sind:

- 1) Die Reaktion verläuft katalytisch und erfordert üblicherweise 1–5 Mol-% an Katalysator.
- 2) Unter milden Reaktionsbedingungen und mit vergleichsweise kurzen Reaktionszeiten können hohe Produktausbeuten erzielt werden.
- 3) Eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen wird toleriert, weshalb der Schutzgruppenaufwand gering ist.
- 4) Die Reaktion ist reversibel und nahezu atomökonomisch, und in den meisten Fällen entsteht – wichtig für industrielle Anwendungen – ausschließlich gasförmiges Ethylen als Nebenprodukt.
- 5) Olefine sind im Allgemeinen einfacher und billiger zugänglich als Substrate anderer katalytischer C-C-verknüpfender Reaktionen (ungesättigte Borane, Stannane, Halogenide, Triflate usw.).
- 6) Die olefinischen Produkte können für weitere Umwandlungen verwendet werden (Hydrierungen, Epoxidierungen, Halogenierungen, Cycloadditionen usw.).

## Aus dem Inhalt

|  |      |
|--|------|
| 1. Einleitung  | 1945 |
| 2. Kreuzmetathese  | 1946 |
| 3. Ringöffnungs-Kreuzmetathesen                                | 1957 |
| 4. Intermolekulare En-In-Metathesen                            | 1960 |
| 5. Kreuzmetathesen an fester Phase in der organischen Synthese | 1962 |
| 6. Zusammenfassung und Ausblick                                | 1965 |

7) Ein hoher Grad an Chemo-, Regio- und Stereoselektivität ist möglich. Zahlreiche industrielle Anwendungen der CM sind bekannt, darunter der Shell-Higher-Olefin-Prozess (SHOP),<sup>[3]</sup> der Further-Exploitation-of-Advanced-Shell-Technology (FEAST)-Prozess und der Phillips-Triolefin-Prozess.<sup>[4]</sup> Im Unterschied zu den entropisch stärker begünstigten Ringschlussmetathesen (RCMs) wurde die CM lange Zeit selten in der Laborsynthese eingesetzt. Dies hat sich mit der Entwicklung einer zweiten Generation hochaktiver und stabiler Rutheniumkatalysatoren wie **1–4** (Abbildung 2) grundlegend geändert. Deren hohe Aktivität, die bis dahin nur mit Molybdänkatalysatoren erzielt worden war, zusammen mit der beeindruckenden Toleranz gegen funktionelle Gruppen ermöglichte eine Neubelebung der CM, der vormals eher der Ruf einer wenig selektiven mechanistischen Kuriosität anhaftete. Dieser Auf-

pisch stärker begünstigten Ringschlussmetathesen (RCMs) wurde die CM lange Zeit selten in der Laborsynthese eingesetzt. Dies hat sich mit der Entwicklung einer zweiten Generation hochaktiver und stabiler Rutheniumkatalysatoren wie **1–4** (Abbildung 2) grundlegend geändert. Deren hohe Aktivität, die bis dahin nur mit Molybdänkatalysatoren erzielt worden war, zusammen mit der beeindruckenden Toleranz gegen funktionelle Gruppen ermöglichte eine Neubelebung der CM, der vormals eher der Ruf einer wenig selektiven mechanistischen Kuriosität anhaftete. Dieser Auf-

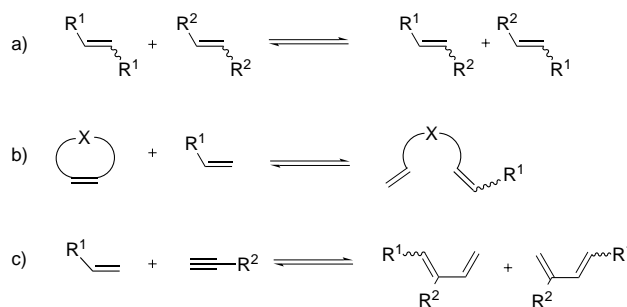
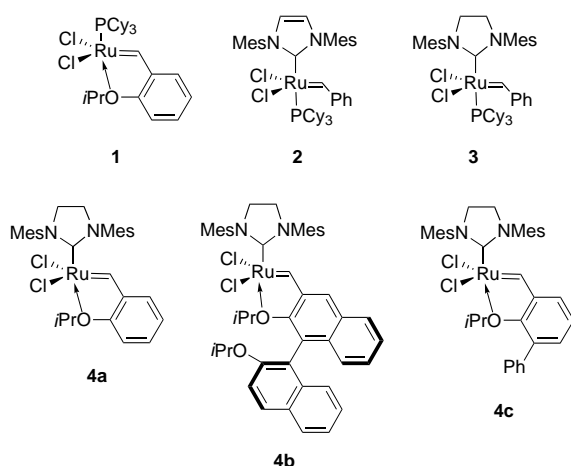


Abbildung 1. Varianten der Kreuzmetathese.

[\*] Prof. Dr. S. Blechert, Dr. S. J. Connon  
Technische Universität Berlin  
Institut für Chemie  
Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-314-23619  
E-mail: blechert@chem.tu-berlin.de



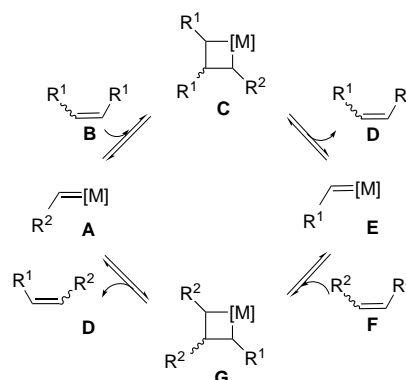
**Abbildung 2.** Neu entwickelte Katalysatoren für die Olefinmetathese (Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, Cy = Cyclohexyl).

satz gibt einen detaillierten Überblick über die Errungenschaften auf diesem Gebiet, wobei unser besonderes Augenmerk der Kompatibilität von Substrat und funktionellen Gruppen und den selektivitätsbestimmenden Faktoren gelten soll. Wir hoffen dazu beizutragen, diese rasch an Bedeutung gewinnende Reaktion in das Blickfeld der Synthesechemie zu rücken.

Die Literatur zur Kreuzmetathese, zur Ringöffnungsmetathese (ROM) und zur En-In-Metathese bis 1997 wurde von Fürstner,<sup>[1b]</sup> Gibson und Keen<sup>[5]</sup> sowie von Mori<sup>[6]</sup> zusammenfassend dargestellt, sodass sich dieser Aufsatz auf die seither erschienenen Publikationen konzentriert.

### 1.1. Mechanismus

Ein allgemeines mechanistisches Schema<sup>[2]</sup> für die CM zweier symmetrisch substituierter Olefine (eine in der Praxis recht schwierig auszuführende Reaktion) ist in Abbildung 3 dargestellt. Der erste Reaktionsschritt im Katalysezyklus (nachdem zuvor **A** im ersten Turnover erzeugt worden ist) ist eine [2+2]-Cycloaddition zwischen dem Olefin **B** und einem Übergangsmetallcarben **A** zum Metallacyclobutan **C**. Dieses zerfällt im produktbildenden Fall zu dem neuen Olefin **D** und einem neuen Metallcarben (Alkyliden) **E**, das die Alkyliden-



**Abbildung 3.** Mechanismus der Olefinmetathese.

einheit  $R^1$  enthält. In gleicher Weise kann nun **E** über **G** mit einem Substratmolekül **F** zu **D** und **A** reagieren, das somit in den Katalysezyklus zurückkehrt. Die Nettoumwandlung ist die Umsetzung von **B** und **F** zu **D** mit **A** und **E** als den katalytisch aktiven Zwischenstufen.

## 2. Kreuzmetathese

### 2.1. Selektivität: historische Entwicklung

Wie bei den meisten chemischen Reaktionen steht auch bei der Kreuzmetathese die Frage nach Effizienz und Selektivität im Mittelpunkt. Angestrebt wird eine hohe Ausbeute an Kreuzprodukt bei möglichst geringen Mengen an konkurrierenden Homodimeren (den Produkten einer Selbstmetathese). Bei der Mehrzahl der Kreuzmetathesen spielt außerdem das *E/Z*-Verhältnis im Produkt eine entscheidende Rolle (insbesondere dann, wenn das erzeugte Olefin für weitere stereoselektive Umwandlungen, z.B. Epoxidierungen, zur Verfügung stehen soll). Um hohe Selektivitäten zu erzielen, wurden unterschiedliche Strategien entwickelt. Crowe et al. beschrieben die Anwendung des aktiven Molybdänkatalysators  $[Mo(=CHCMe_2Ph)(=NAr)(OCH(CF_3)_2Me)]$  (**5**) in selektiven Kreuzmetathesen von endständigen Alkenen mit Acrylnitril, Styrol oder Allyltrimethylsilan.<sup>[7–9]</sup> Die Selektivität wurde zunächst darauf zurückgeführt, dass sowohl Acrylnitril als auch Styrol die



Siegfried Blechert, geboren 1946 in Aalborg, Dänemark, studierte Chemie an der Universität Hannover und promovierte 1974 bei Prof. E. Winterfeldt. An einen Forschungsaufenthalt bei Prof. P. Potier in Gif-sur-Yvette schloss sich die Habilitation an der Universität Hannover an. 1986 nahm er eine Professur an der Universität Bonn an, und 1990 folgte er dem Ruf an die Technische Universität Berlin auf eine C-4-Professur. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung von Katalysatoren und deren Anwendung in der Olefinmetathese, neue Synthesemethoden und stereoselektive Totalsynthesen von Naturstoffen.



Stephen J. Connon wurde 1976 in Dublin geboren. Nach seinem Abschluss an der Dublin City University wechselte er 1997 an das University College Dublin. Dort beschäftigte er sich unter der Anleitung von Prof. A. F. Hegarty mit reaktiven Didehydropyridin-Zwischenstufen und schloss seine Promotion 2001 ab. Als Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung forschte er in der Arbeitsgruppe von Prof. Blechert an der Entwicklung und Anwendung homogener und heterogener Olefinmetathesekatalysatoren. Seit Januar 2003 ist er Dozent im Fach Organische Chemie am Trinity College Dublin.

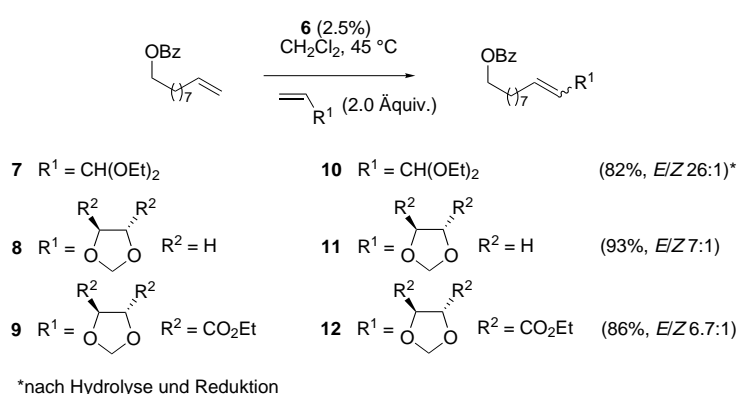
elektronenreiche Molybdän-Kohlenstoff-Bindung der Zwischenstufe stabilisieren können. Wir konnten jedoch nachweisen, dass die Selektivität der CM mit Allyltrimethylsilan nicht wie damals vorgeschlagen auf elektronischen, sondern hauptsächlich auf sterischen Faktoren beruht.<sup>[10]</sup>

Eine weitere Strategie, mit der die Bildung von Nebenprodukten durch Homodimerisierung verhindert werden sollte, war die Fixierung eines der Olefinsubstrate an einem festen Träger. Durch die Verwendung eines sterisch gehinderten, löslichen Olefins im Überschuss als Reaktionspartner konnten so nach der Abspaltung vom Trägerharz gute Ausbeuten an CM-Produkt erzielt werden.<sup>[11,12]</sup> Auch mit sterisch gehinderten Substraten, z. B. geschützten olefinischen Aminosäuren<sup>[13–15]</sup> oder Jasmonaten,<sup>[10]</sup> waren bei Verwendung des Grubbs-Katalysators  $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$  (**6**) selektive Kreuzmetathesen möglich.

## 2.2. Selektivität: Entwicklungen mit $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$

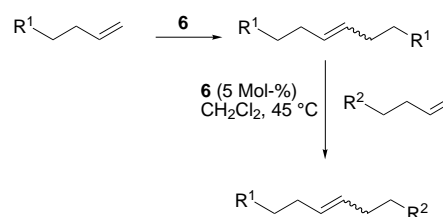
Zwar kann Acrylnitril in molybdänkatalysierten chemo-selektiven (hinsichtlich Kreuzprodukt/Dimer-Verhältnis) Kreuzmetathesen umgesetzt werden, mit Enonen und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern dagegen ist **5** nicht kompatibel.<sup>[8]</sup> Zudem stellten Grubbs et al. fest, dass der anwendungsfreundlichere und stabilere Rutheniumkatalysator **6** nicht mit konjugierten Olefinen einschließlich Acrolein verträglich ist. Einen Ausweg aus dieser Sackgasse bot sich zumindest teilweise durch die Verwendung von Acetalen des Acroleins, z. B. **7–9**, im Überschuss. Mit 9-Decen-1-ylbenzoat wurden die CM-Produkte **10–12** in guten Ausbeuten und *E/Z*-Selektivitäten gebildet (Schema 1).<sup>[16,17]</sup> Allerdings führte diese Methode nicht in allen Fällen zum Ziel: Orthoester, Ketale und auch Homologe von **7** konnten nicht eingesetzt werden.

Ebenfalls Grubbs et al. berichteten über eine innovative und vielversprechende Methode zur Vermeidung der unerwünschten Selbstmetatheseprodukte. In einer zweistufigen Reaktion wurde das endständige Olefin zunächst in einer CM in das Homodimer mit interner Doppelbindung überführt und anschließend (im Überschuss) mit dem zweiten endständigen Olefin und **6** zum Kreuzkupplungsprodukt umgesetzt (Schema 2).<sup>[18]</sup> Zwar ist auch diese Strategie nicht allgemein anwendbar, ihre Vorzüge gegenüber der direkten



Schema 1. Acrolein-Äquivalente in der CM.

CM-Kupplung zweier endständiger Olefine zeigen sich aber in vielen Fällen (Tabelle 1). Sowohl das *E*- als auch das *Z*-Homodimer ließen sich in Gegenwart unterschiedlichster funktioneller Gruppen in hohen Ausbeuten und Selektivitäten umsetzen.<sup>[19]</sup> Nichtumgesetztes Homodimer konnte für weitere Reaktionen wiedergewonnen werden. Es wurde überzeugend nachgewiesen, dass die Ergebnisse auf die bevorzugte Bildung eines im Vergleich zu einer Methylen-zwischenstufe stabileren, substituierten Rutheniumalkylidens (bedingt durch den Überschuss an Homodimer) zurückzuführen sind.<sup>[20]</sup>

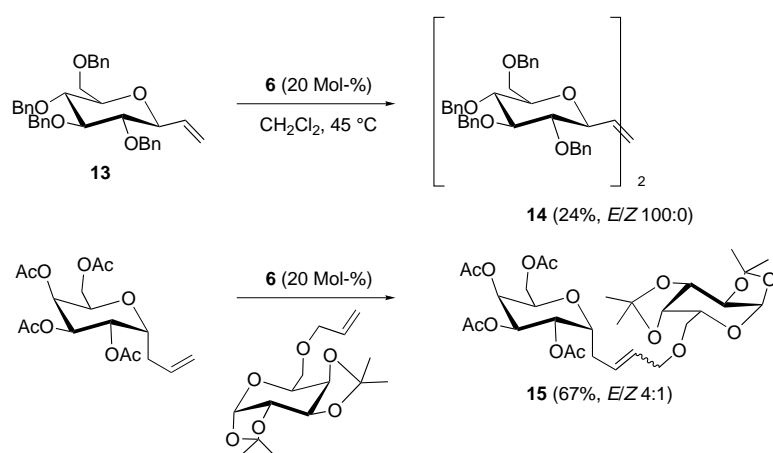


Schema 2. Zweistufige selektive CM mit Olefindimeren.

Ob **6** mit konjugierten elektronenarmen Olefinen verträglich ist, wird gegenwärtig diskutiert. Die wenigen verfügbaren Daten zu dieser möglicherweise wichtigen Reaktion weisen eher auf eine Unverträglichkeit hin; allerdings wurden

Tabelle 1: Selektive CM mit Olefindimeren.

| Olefin | Dimer | Produkt | Ausbeute [%] | <i>E/Z</i> |
|--------|-------|---------|--------------|------------|
|        |       |         | 68           | 3.7:1      |
|        |       |         | 80           | 3:1        |
|        |       |         | 72           | 3.5:1      |
|        |       |         | 73           | 2.8:1      |



Schema 3. Selektive CM mit Kohlenhydraten.

zwei Arbeiten publiziert, die diesen Schluss zumindest im Fall einiger Substrate ernstlich infrage stellen. Castedo und Blanco<sup>[21]</sup> wiesen nach, dass Allylbenzol effizient mit einer Reihe von Substraten (2 Äquiv.), einschließlich Acrylnitril oder Acrolein, in Gegenwart von 5 Mol-% **6** durch CM umgesetzt werden kann. Daneben wurde erstmalig eine durch **6** katalysierte CM mit Allylbromid erwähnt. (Auch Roy et al. stellten die Verträglichkeit von **6** und **3** mit Allylhalogeniden in Kreuzmetathesen fest).<sup>[22]</sup> Lovely und Seshadri<sup>[23]</sup> gelang die Umsetzung von olefinischen Ferrocenderivaten<sup>[24]</sup> mit Methacrylaten, wobei allerdings große Katalysatormengen (20 %) benötigt wurden. Es steht außer Zweifel, dass zur Beilegung dieser Kontroverse weitaus mehr Ergebnisse nötig sind.

Roy et al.<sup>[25]</sup> berichteten über eine hinreichend gute *E*-Selektivität in der CM-Dimerisierung von *O*-Allylglycosiden mit dem Katalysator **6** (*E/Z* 5:1) (Schema 3); die jeweiligen *C*-Glycoside ergaben *E/Z*-Gemische im Verhältnis 1:1. Die Dimerisierung von tetrabenzylierten *C*-Vinylglycosiden **13** führte selektiv, aber nur in geringer Ausbeute, zur *E*-Form des Dimers **14**. Die Annahme ist wohlbegründet, dass eine größere sterische Hinderung und bessere Ru-O-Chelatbildung zusammen mit der eng benachbarten Position der reaktiven Olefingruppe zur sperrigen Kohlenhydrateinheit sowohl für die selektive Bildung des stabileren *E*-Isomers als auch für die geringe Produktausbeute maßgeblich sind. Die Eigenschaft von *O*-Allylglycosiden, in Kreuzmetathesen relativ gute *E*-Selektivitäten zu ergeben, wurde auch zur Synthese des gemischten *O*- und *C*-Pseudosaccharids **15** genutzt.

### 2.3. Selektivität mit elektronenarmen Olefinen: IMes-Katalysatoren

Die Einführung der Katalysatoren **3**<sup>[26]</sup> und **4a**<sup>[27,28]</sup> (Abbildung 2) bedeutete einen großen Fortschritt innerhalb der CM-Chemie. Diese Rutheniumalkylidene enthalten einen dissoziationsstabilen, sterisch anspruchsvollen NHC-Liganden (NHC = N-heterocyclisches Carben) mit starken  $\sigma$ -Donor- und schlechten  $\pi$ -Acceptoreigenschaften, der zur

Stabilisierung der 14-Elektronen-Zwischenstufen im Katalysezyklus beiträgt. Der Katalysator **3** toleriert funktionelle Gruppen ähnlich gut wie der Bisphosphan-Katalysator **6**, dem er allerdings hinsichtlich Reaktivität, die dem hochreaktiven oxophilen Molybdänkatalysator **5** nahekomm, bei weitem überlegen ist. Diese Reaktivitätszunahme zeigt sich deutlich an der üblicherweise schwierig auszuführenden Synthese von trisubstituierten Olefinen (einer häufig in Naturstoffen vorkommenden Struktureinheit) durch CM des geminal disubstituierten Olefins 2-Methyl-1-undecen und endständigen Olefinen in mittleren bis guten Ausbeuten mit zufrieden stellender *E*-Selektivität (Abbildung 4).<sup>[29]</sup>

Die Methode konnte kürzlich von Grubbs et al. auf lösungsmittelfreie Kreuzmetathesen mit symmetrisch geminal disubstituierten Olefinen ausgeweitet werden.<sup>[30]</sup> In einem ähnlichen Ansatz nutzten Stoltz

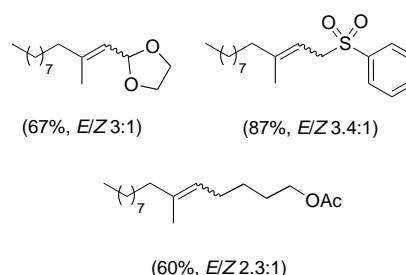


Abbildung 4. Trisubstituierte Olefine durch CM mit **3**.

und Spessard<sup>[31]</sup> die hervorragenden Eigenschaften von 2-Methyl-2-buten als CM-Substrat in der Synthese des Bicyclo[3.3.1]nonan-Gerüsts von Garsubellin A mit 10 Mol-% **3** als Katalysator.

Als der entscheidende Durchbruch auf dem Gebiet der CM muss die Entdeckung der beispiellosen Aktivität von **3** und **4a** in Gegenwart von konjugierten elektronenarmen Olefinen angesehen werden. Mit solchen Substraten werden in Metathesen häufig hohe Kreuzprodukt/Dimer-Verhältnisse und ausgezeichnete *E/Z*-Selektivitäten erzielt. Die hohe CM-Selektivität beruht dabei auf der niedrigen Dimerisierungsgeschwindigkeit von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen. Betrachtet man eine gewöhnliche CM als eine Konkurrenzreaktion mit drei unterschiedlichen Reaktionswegen, d.h. der selektiven CM und der jeweiligen Homodimerisierung der beiden Ausgangssubstrate, so liegt es auf der Hand, dass die Selektivität ansteigt, wenn einer der Reaktionspartner nur langsam dimerisiert. Die ersten Studien hierzu stammen von Grubbs et al.,<sup>[32]</sup> die zeigen konnten, dass Kreuzmetathesen zwischen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen (Ester, Aldehyden<sup>[33]</sup> und Ketonen; **19–24**) und einfachen endständigen Olefinen, **16–18**, mit 5 Mol-% **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 45 °C mit guten bis ausgezeichneten Ausbeuten bei beeindruckender *E*-Selektivität verlaufen (Tabelle 2). In den meisten Fällen wird eines der beiden Olefine im Überschuss eingesetzt, um ein hohes Maß an Selektivität zu erzielen. Kürzlich konnten Grubbs und Chatterjee aber auch hohe Ausbeuten und gute Selektivitäten mit äquimolaren Mengen

**Tabelle 2:** CM mit **3** und elektronenarmen Alkenen (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl).

| endständiges Olefin | $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Olefin (Äquiv.) | Produkt | Ausbeute [%] ( <i>E/Z</i> ) |
|---------------------|---|---------|-----------------------------|
|                     | (0.5)   |         | 62 (> 20:1)                 |
|                     | (2.0)   |         | 91 (4.5:1)                  |
|                     | (0.5)   |         | 92 (> 20:1)                 |
|                     | (2.0)   |         | 62 (> 20:1) <sup>[33]</sup> |
|                     | (2.0)   |         | 99 (> 20:1)                 |
|                     | (2.0)   |         | 95 (> 20:1)                 |

der olefinischen Substrate erhalten.<sup>[34]</sup> Je nach Einsatz von endständigen oder internen Olefinsubstraten kann die CM somit als eine sehr milde Methode für eine formale C-H-Aktivierung oder allylische Oxidation<sup>[34]</sup> angewendet werden. Bezeichnenderweise gelangen zunächst keine Umsetzungen mit Vinylhalogeniden, Phthalimiden, Sulfonen, Silanen, Acetaten, Ethern, Alkylstannanen und Acrylnitrilen.

Der Katalysator **3** kann auch in situ erzeugt und für selektive Kreuzmetathesen mit elektronenarmen Olefinen eingesetzt werden.<sup>[35]</sup> Nach Beendigung der Metathesereaktion wird **3** (und auch **6**) anschließend als Katalysator für die Hydrierung der Produkte unter hohen H<sub>2</sub>-Drücken (bei ca. 100 psi) verwendet.<sup>[36]</sup> Die CM  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Amide<sup>[37]</sup> war mit **3** als Katalysator ebenfalls möglich, wobei die Ausbeuten allerdings mit diesen relativ elektronenreichen Substraten im Allgemeinen niedriger ausfielen als mit **19–24**. Dies wurde einer Chelatisierung des Rutheniums durch Amide im Verlauf der Metathese entsprechend einem Entzug des Katalysators durch Umwandlung in eine nicht-aktive Form zugeschrieben. Diese Annahme wurde durch die Beobachtung gestützt, dass mit den sterisch gehinderten bzw. elektronenarmen Amiden **31b** und **31c** höhere Ausbeuten an

Kreuzprodukt erhalten wurden als mit dem ungehinderten und elektronenreichen Analogon **31a** (Schema 4).

Wir konnten zeigen, dass der von Isopropoxystyrol abgeleitete Katalysator **4a** auch mit sehr schwierig umzusetzenden Substraten hoch aktiv ist.<sup>[28]</sup> Die elektronenarmen Olefine **20**, **22**, **24** und **31a** im zweifachen Überschuss (5 Mol-% **4a**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C) ergaben mit Pent-1-enylbenzoat gute bis hervorragende Ausbeuten der jeweiligen Kreuzprodukte **32–35** bei hohen *E/Z*-Selektivitäten (Tabelle 3).

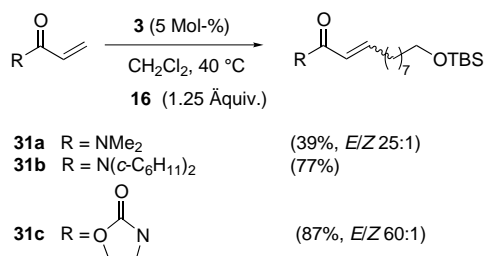
Auch in der CM mit Acrylnitrilen erwies sich der Katalysator **4a** als aktiv. Solche elektronenarmen Substrate waren mit **3** nicht verträglich und konnten nun mit einer Reihe von endständigen Olefinen auf einfache Weise in hohen Ausbeuten und hoher *E*-Selektivität gekuppelt werden.<sup>[38]</sup> Erst kürz-

lich berichteten Cossy et al.<sup>[39]</sup> über effiziente und selektive Kreuzmetathesen zwischen chiralen Homoallylalkoholen und elektronenarmen Olefinen, darunter Acrylnitril, mit lediglich 2.5 Mol-% **4a** bei 25 °C.

Bei unseren Untersuchungen zur Kreuzmetathese fluorierter Olefine stellten wir fest, dass die Reaktion mit **4a** wesentlich effizienter verläuft als mit **3**. Eine Reihe von fluorierten Olefinen ergab mit **4a** jeweils höhere Produktausbeuten. Bei Verwendung von **3** war dagegen der Hang zur Dimerisierung der elektronenreichen endständigen Olefinsubstrate deutlich ausgeprägt.<sup>[40]</sup> Angesichts des gegenwärtigen Interesses an fluorierten Phasen<sup>[41]</sup> weist diese neuartige, effiziente Reaktion zur Herstellung fluorierter Olefine ein gewisses Synthesepotenzial auf. Itoh et al. synthetisierten Bis- und Oligo-*gem*-difluorocyclopropane durch CM-Dimerisierung mit dem Katalysator **3**, allerdings waren große

**Tabelle 3:** CM mit **4a** und elektronenarmen Olefinen.

| $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Olefin | Produkt | Ausbeute [%] ( <i>E/Z</i> ) |
|--------------------------------------|---------|-----------------------------|
| <b>20</b>                            |         | 87 (> 20:1)                 |
| <b>22</b>                            |         | 93 (> 20:1) <sup>[33]</sup> |
| <b>24</b>                            |         | 85 (> 20:1)                 |
| <b>31a</b>                           |         | 98 (> 20:1)                 |


**Schema 4.** CM mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amiden.

Mengen an Katalysator (15 Mol-%) nötig, um geringe bis gute Ausbeuten zu erzielen.<sup>[42]</sup>

Interessanterweise sind die Vinyl- und Allylphosphonate **36** und **37** (Abbildung 5) geeignete Substrate für 3-katalysierte Kreuzmetathesen,<sup>[43]</sup> und durch Kupplung mit einfachen endständigen Olefinen wurden synthetisch wertvolle Olefine in hohen Ausbeuten erhalten.

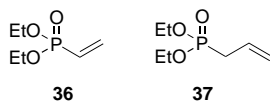
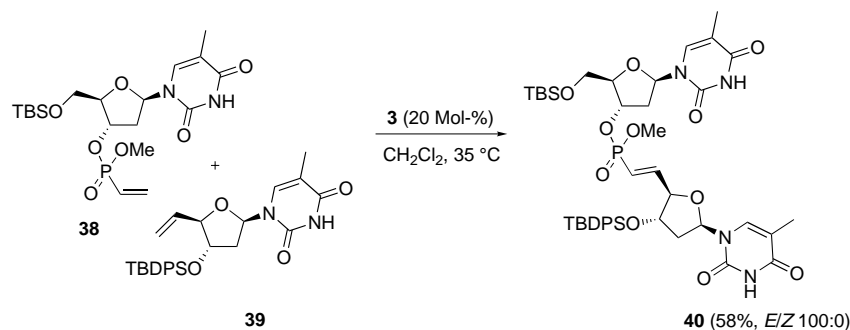


Abbildung 5. Vinyl- und Allylphosphonate für Kreuzmetathesen.

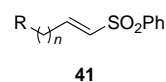
In gleicher Weise gelang es Lera und Hayes,<sup>[44]</sup> Nucleotide durch Kreuzkupplung des Vinylphosphonats **38** mit dem endständigen Olefin **39** unter Verwendung von 20 Mol-% **3** zu **40** zu verknüpfen (Schema 5). Mit dem Katalysator **6** hingegen wurde unter analogen Bedingungen das Nucleotid-Dimer **40** nicht gebildet. Dieser Befund verdeutlicht die überlegenen Aktivitätseigenschaften von **3** sowie dessen hohe Toleranz gegen funktionelle Gruppen und unterstreicht das breite Spektrum an Einsatzmöglichkeiten zur Modifizierung biologisch wichtiger Verbindungen durch Kreuzmetathesen. Dass für akzeptable Produktausbeuten große Katalysatormengen notwendig sind, wird auf eine intramolekulare Chelatbildung des Nucleotids mit dem Ruthenium zurückgeführt.

Krausz et al. konnten zahlreiche nichtphosphorylierte 3'-Allylnucleoside mit dem Bisphosphankatalysator **6** (10–20 Mol-%) in einer CM dimerisieren. Die Ausbeuten waren nur mäßig ( $\leq 45\%$ ), und die Reaktion war weitgehend unselektiv hinsichtlich der resultierenden Olefinstruktur.<sup>[45]</sup>

Wie schon erwähnt berichteten Grubbs et al.,<sup>[32]</sup> dass Vinylsulfone nicht in Kreuzmetathesen mit **3** umgesetzt werden können. Dagegen beschrieben Grela und Bieniek die erfolgreichen Umsetzungen von Phenylvinylsulfon mit endständigen Olefinen unter Verwendung von **3** mit guten Ausbeuten an Kreuzprodukten vom allgemeinen Typ **41** (Abbildung 6).<sup>[46]</sup> Wir stellten bei CMs zwischen ähnlichen Substraten und Phenylvinylsulfon mit **3** eine deutlich niedrigere Effizienz fest als anhand der veröffentlichten Daten zu erwarten war.<sup>[46]</sup> Mit dem phosphanfreien **4a** konnten jedoch



Schema 5. Kupplung von Nucleotiden durch CM (TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl).



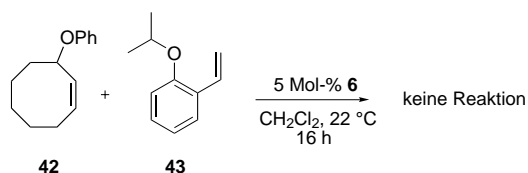
|   |       |
|---|-------|
| R = OTBS, n = 4                                 | (85%) |
| R = CH(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub> , n = 1 | (74%) |
| R = CO <sub>2</sub> Me, n = 8                   | (76%) |

Abbildung 6. Produkte der CM mit Phenylvinylsulfon.

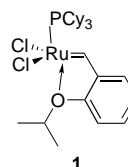
gute Umsätze erzielt werden.<sup>[47]</sup> Diese Ergebnisse sollten von gewissem Nutzen für die organische Synthese sein, zumal sich Sulfone sowohl als Michael-Acceptoren als auch in Cycloaditionen einsetzen lassen.

#### 2.4. Kreuzmetatheseselektivität durch Chelatbildung

Es steht außer Zweifel, dass eine Chelatbildung zwischen Sauerstofffunktionalitäten und dem Rutheniumzentrum im Verlauf der Metathese möglich ist und einen großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf nehmen kann.<sup>[48]</sup> Ein besonders instruktives Beispiel hierfür stammt von Hoveyda et al., die bei der beabsichtigten Umsetzung des Octadiens **42** mit Isopropoxystyrol (**43**) mit dem Katalysator **6** in einer ROM-CM-Reaktionssequenz durch Zufall auf den katalytisch aktiven Komplex **1** stießen (Schema 6).<sup>[49]</sup>



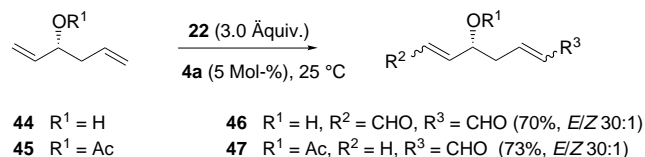
Schema 6. In einer ROM-CM-Reaktion zufällig entdeckter Katalysator **1**.



Der Komplex **1** war metatheseaktiv (er wurde jedoch nicht in CM-Reaktionen getestet) und so stabil, dass er nach Beendigung der Reaktion durch Chromatographie ohne großen Aufwand wiedergewonnen werden konnte. Dies verdeutlicht, welche große Auswirkung intramolekulare Chelatbildung auf den Verlauf einer Metathesereaktion haben kann. Das gleiche Chelatbildungsprinzip wurde bei der Erzeugung des chromatographiestabilen Katalysators **4a** aus **3** genutzt.<sup>[27,28]</sup> Wir stellten dabei fest, dass sich die Anwesenheit der chelatisierenden Isopropoxystyroleinheit unter gewissen Umständen vorteilhaft auf die CM-Aktivität des Katalysators auswirkt.<sup>[28,38,40]</sup> Zwei kürzlich publizierte Arbeiten beleuchten ein wenig die Bedeutung der Chelat-Zwischenstufe für die Chemo- und die *E/Z*-Selektivität in CM-Reaktionen. Cossy und Bouz-Bouz<sup>[50]</sup> untersuchten Kreuzmetathesen der Hy-

droxy- und Acetoxyolefine **44** bzw. **45** mit Acrolein (**22**) und dem Katalysator **4a** unter identischen Reaktionsbedingungen. Dabei zeigte sich, dass **44** zweifach funktionalisiert wird (zum Produkt **46**), während **45** lediglich das Produkt einer einfachen Kreuzkupplung, **47**, liefert (Schema 7).

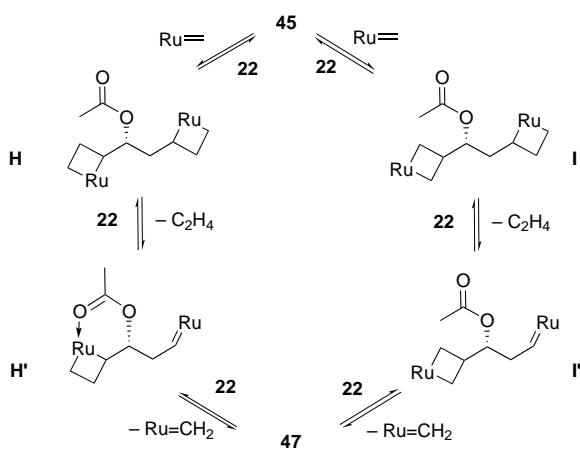
Dieses Ergebnis wurde mit einer Desaktivierung des Katalysators durch Chelatbildung mit der Acetoxygruppe während der Katalyse erklärt (Abbildung 7). Die Selektivität wurde auf die Desaktivierung eines der beiden Olefine



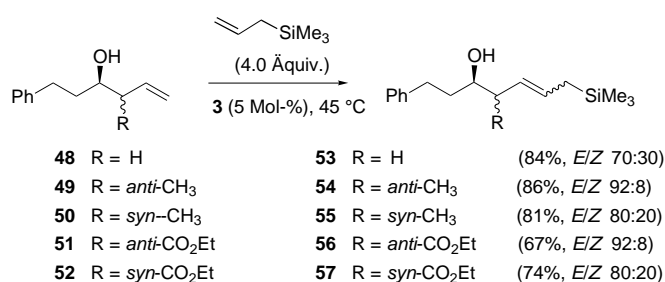
**Schema 7.** Chemoselektive CM.

zurückgeführt, die entweder auf der elektronenziehenden Wirkung der Acetoxygruppe beruhen dürfte oder – was wir für wahrscheinlicher halten – auf der Bildung eines unreaktiven sechsgliedrigen Chelatrings, **H'**, durch selektive CM an der homoallylischen Position. Die von **I'** abgeleitete entsprechende Chelatstruktur würde die Bildung eines siebengliedrigen Ringes erfordern und sollte somit weitaus instabiler sein. Da mit dem Hydroxyolefin **44** die Bildung von solchen stabilen Chelatringen nicht möglich ist, wird eine unselektiv verlaufende CM beobachtet.

Etwa zur gleichen Zeit konnten Taylor et al. in überzeugender Weise den Beitrag der Chelatbildung zur *E/Z*-Selektivität von Kreuzmetathesen zwischen Homoallylalkoholen mit *syn*- und *anti*-allylischen Substituenten und Allyltrimethylsilan zeigen (Schema 8).<sup>[51]</sup> Beide Diastereomere ergaben höhere *E/Z*-Verhältnisse als das unsubstituierte Homologe **48**, wobei die *anti*-substituierten Substrate, **49** und **51**, zu den höchsten Stereoselektivitäten führten. Auffallenderweise werden unabhängig von der Art des Substituenten der *syn*- oder *anti*-Gruppe jeweils die gleichen *E/Z*-Verhältnisse im *syn*- oder *anti*-Produkt (**55** und **57** bzw. **54** und **56**) erzielt.

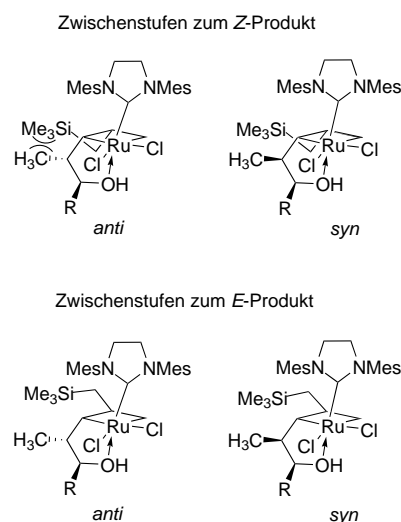


**Abbildung 7.** Vorschlag für den Katalysezyklus einer chemoselektiven CM.



**Schema 8.** *E*-selektive CM von substituierten Homoallylalkoholen.

Auch hier lässt sich die unerwartete Stereoselektivität am besten anhand der Bildung eines intramolekularen Chelats erklären. Betrachtet man unter der Annahme einer Chelatbildung zwischen der Hydroxygruppe und dem Rutheniumzentrum z.B. die Verbindungen **49** und **50**, so zeigen die chelatisierten Metallacyclobutan-Zwischenstufen eindeutig, dass die Bildung des *Z*-Intermediats ausgehend vom *anti*-Diastereomer **49** aus sterischen Gründen durch die Wechselwirkung mit der Trimethylsilylgruppe stark benachteiligt ist. In Einklang damit ist die beobachtete höhere *E*-Selektivität von **49** gegenüber dem *syn*-Derivat **50** (Abbildung 8). Ähnliche Überlegungen können zur Erklärung der Isomerenverhältnisse bei den Produkten **56** und **57** herangezogen werden.



**Abbildung 8.** Zwischenstufen in der *E*-selektiven CM von substituierten Homoallylalkoholen.

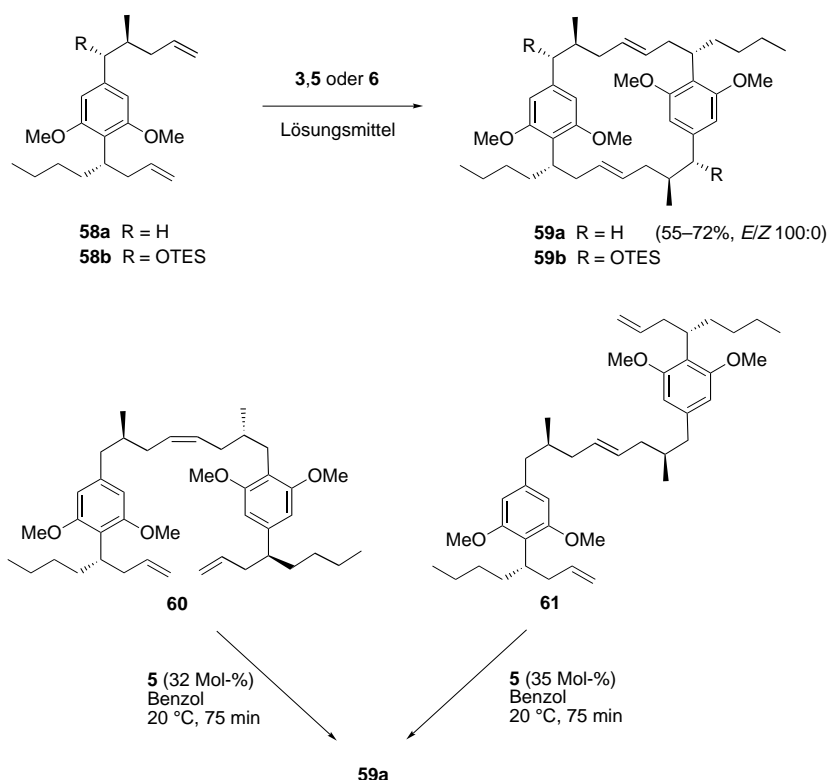
## 2.5. Reversibilität in selektiven Kreuzmetathesen

Dass Kreuzmetathesen über Gleichgewichte verlaufen hat eine große Bedeutung für die Synthese, weil so generell die bevorzugte Bildung des thermodynamisch günstigsten Produkts sichergestellt ist. Wie schon erläutert, führt dies zur Umwandlung endständiger Olefine in innere Olefine mit *E/Z*-Verhältnissen von meist größer als 1:1.



Ein beeindruckendes Beispiel dafür, wie der reversible Verlauf der CM für hochselektive Umwandlungen genutzt werden kann, ist die von Smith et al. ausgeführte Totalsynthese von (–)-Cylindrocyclophan A und F (Abbildung 9).<sup>[52]</sup> Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist eine Kopf-Schwanz-Dimerisierung durch CM der endständigen Olefine **58a,b** zu den Macrocyklen **59a,b** mit entweder **3**, **5** oder **6** als Katalysator (Schema 9). Die Makrocyklen können anschließend durch Standardmethoden in die Cylindrocyclophane A und F überführt werden. Der Grad an Selektivität war bei diesen Synthesen außergewöhnlich: Es wurden weder Kopf-Kopf-Dimerisierungsprodukte noch *Z*-Olefine beobachtet. Von den sieben möglichen Dimeren (Kopf-Kopf-, Kopf-Schwanz- und die *E/Z*-Isomere) wurden ausschließlich **59a,b** gebildet.

In daran anknüpfenden Arbeiten wurde versucht, der ungewöhnlichen Regio- und Stereoselektivität auf den Grund zu gehen. Die plausibelste Erklärung ist, dass wegen der Reversibilität der CM eine Reaktionskaskade zur Bildung



Schema 9. Synthese von Vorstufen von Cylindrocyclophanen durch CM (TES = Triethylsilyl).

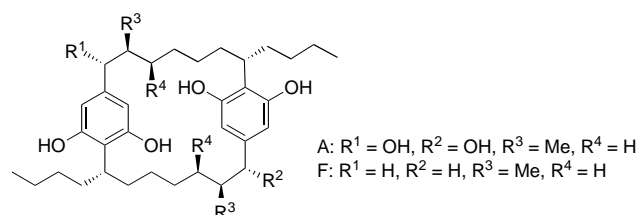
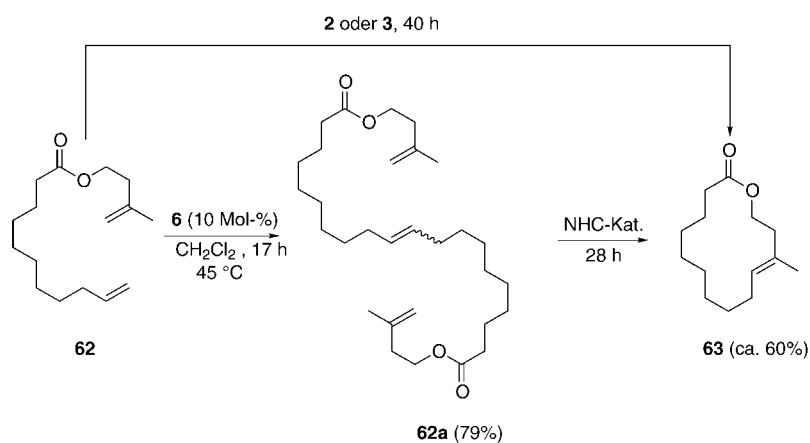


Abbildung 9. Cylindrocyclophan A und F.

eines einzigen Dimers führt, solange der Katalysator hinreichend aktiv bleibt. Diese Überlegung wurde durch Konformationsstudien mithilfe von Monte-Carlo-Methoden (MM2-Kraftfeld) gestützt. Dabei erwies sich das [7,7]-*E,E*-Dimer **59a** als das stabilste Produkte der Dimerisierung von **58a** (ca. 2.6–4.7 kcal mol<sup>–1</sup>). Noch überzeugender ist der Befund, dass die RCM von **60** oder **61** mit dem Schrock-Katalysator **5** ausschließlich **59a** in guten Ausbeuten (75 bzw. 81 %) liefert, obwohl diese Substrate eher zur Bildung von [8,6]- statt [7,7]-Paracyclophanen neigen sollten (Schema 9). Es muss daneben festgehalten werden, dass der Katalysator **5** in diesen Umsetzungen aktiver war als **6** oder **3**. Dieses Beispiel des einfachen und effizienten Zugangs zu Cylindrocyclophan A und F unterstreicht das hohe Potenzial der CM für die zielgerichtete Synthese sowie

die entscheidende Rolle der Reversibilität für den selektiven Verlauf der CM.

Fürstner et al. beschrieben die Anwendung eines ähnlichen Konzepts zur Synthese des 14-gliedrigen Makrolids **63** aus dem acyclischen Dien **62** (Schema 10).<sup>[53]</sup> Die Umsetzung von **62** in Gegenwart der NHC-Katalysatoren **2** (10 Mol-%) oder **3** (6 Mol-%) führte nach 40 h in ca. 60 % Ausbeute zum Makrocyclus **63**. Dagegen lieferte der weniger aktive Grubbs-Katalysator **6** nach 17 h bei 45 °C ausschließlich das CM-Dimer **62a**, aus dem mit einem leicht modifizierten NHC-Katalysator das Lacton **63** erhalten wurde. Somit ist es



Schema 10. Makrocyclisierung durch eine reversible CM.

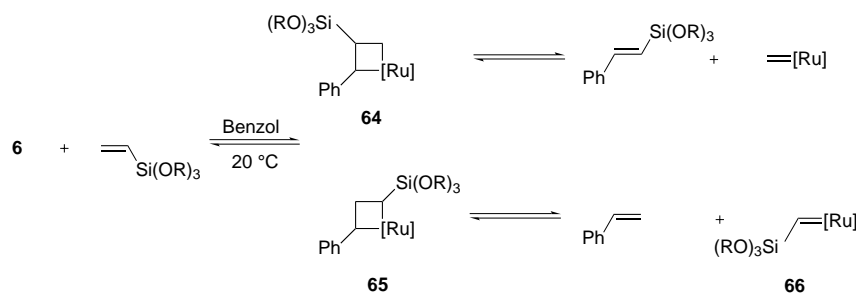
prinzipiell möglich, dass der Makrocyclisierung durch RCM eine reversible Dimerisierung durch CM vorausgeht. Diese Strategie einer reversiblen CM-RCM-Reaktion wurde danach bei der Totalsynthese von (*R,R*)-(-)-Pyrenophorin angewendet.<sup>[53]</sup>

## 2.6. Kreuzmetathesen mit Vinylsilanen

Silylierte Olefine bilden eine wichtige Verbindungsklasse, die häufig in der organischen Synthese eingesetzt wird. Besonders interessant sind Vinylsiloxane, die in Palladium(o)-katalysierten C-C-Kupplungen mit Aryliodiden verwendet werden können.<sup>[54]</sup> Die Funktionalisierung von Vinylsilanen und -siloxanen durch CM ist somit ein attraktives Synthesziel. Fischer et al.<sup>[55]</sup> berichteten über einen Anstieg der Reaktivität von Vinylsilanen in einer CM mit Styrol mit zunehmender Oxo-Substitution am Silicium entsprechend der Reaktivitätsabfolge:  $\text{CH}_2=\text{CHSi}(\text{OR})_3 > \text{CH}_2=\text{CHSiMe}(\text{OR})_2 > \text{CH}_2=\text{CHSiMe}_2\text{OR} > \text{CH}_2=\text{CHSiMe}_3$ .<sup>[56]</sup> Vinyltrimethoxy- und Vinyltriethoxysilane wurden in Kreuzmetathesen mit nur 1 Äquivalent Styrol (2 Mol-% **6**) in guten Ausbeuten umgesetzt (76–100 %), wobei ausschließlich das *E*-Isomer des Kreuzprodukts im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nachgewiesen wurde. Als Nebenprodukt anfallendes Ethylen wurde in einem schwachen Ar-Strom entfernt; in geschlossenen Systemen war der Substratumsatz erwartungsgemäß niedriger.

Fischer et al.<sup>[56]</sup> stellten bei Reaktionen von Vinyltrialkoxysilanen mit **6** in stöchiometrischen Mengen die hochselektive Bildung von  $\text{PhCH}=\text{CHSi}(\text{OR})_3$  gegenüber  $\text{PhCH}=\text{CH}_2$  fest, ein Befund, der auf die stark bevorzugte Bildung des Metallacyclobutans **64** gegenüber **65** in der [2+2]-Cycloaddition auf der ersten Stufe der Metathese schließen lässt (Schema 11). Das Rutheniumsilylalkyliden **66** wurde ebenfalls nicht beobachtet; da ein solches Zwischenprodukt für eine Dimerisierung von Vinyltrialkoxysilanen erforderlich ist, liefert sein Fehlen in diesen stöchiometrischen Umsetzungen möglicherweise eine Erklärung für die hohe Selektivität der CM zwischen Siloxan und Styrol bereits im äquimolaren Verhältnis.

Dass Vinylalkoxysilane nicht durch CM dimerisiert werden, ist von besonderer Bedeutung, denn dies ermöglicht ihren Einsatz im Überschuss für selektive Kreuzmetathesen mit schwieriger umzusetzenden Reaktionspartnern als Styrol.<sup>[32,57]</sup> So konnten mit einem fünffachen Überschuss an

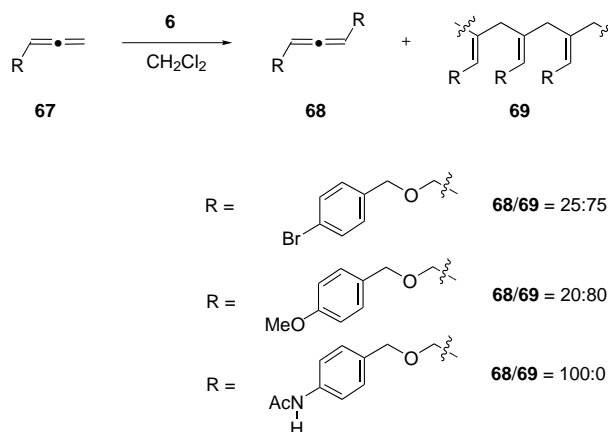


Schema 11. Reaktion von **6** mit Vinyltrialkoxysilanen.

Siloxan und 5 Mol-% **6** *E*-selektive Kreuzmetathesen unter anderem mit 1-Hexen, 1-Decen, Allylbenzol und Allylphenylether ausgeführt werden. In allen Fällen lagen die Ausbeuten zwischen 70 und 100 % bei *E/Z*-Verhältnissen zwischen 5:1 und 15:1.<sup>[56,57]</sup> In einem weiteren Anwendungsbeispiel konnten Vinylsilane mit Alkylvinylethern ( $\text{ROCH}=\text{CH}_2$ ) mit 5 Mol-% **6** zu Kreuzprodukten vom allgemeinen Typ  $\text{ROCH}=\text{CHSiR}_3$  in hohen Ausbeuten gekuppelt werden. Deuteriummarkierungsexperimente belegten, dass die Reaktion vermutlich nicht über einen Metathesemechanismus verläuft.<sup>[58]</sup> Über ähnliche Umsetzungen mit Allylalkylethern wurde ebenfalls berichtet.<sup>[59]</sup>

## 2.7. Kreuzmetathese mit Allenen

Bislang ist unseres Wissens nur ein einziges Beispiel für eine CM von Allenen mit einem gut definierten Rutheniumkomplex bekannt.<sup>[60]</sup> Barrett et al. setzten dabei mehrere einfach substituierte Allene **67** mit 5 Mol-% **6** bei 20 °C um (Schema 12). Unter diesen milden Bedingungen bildeten sich



Schema 12. Selbstmetathese von Allenen.

in einer Selbstmetathesereaktion 1,3-disubstituierte Allene **68** neben polymeren Produkten **69**. Das Verhältnis **68/69** variierte stark mit den sterischen und elektronischen Eigenschaften von **67**, ohne dass sich ein eindeutiger Trend abzeichnete. Einfache phenylsubstituierte Allene ( $\text{R} = \text{Ph}$ , *o*-, *m*- und *p*-Tolyl u. a.) erwiesen sich jedoch als ungeeignete Substrate und ergaben ausschließlich **69**. Die Katalysatoren **3** und **5** waren in diesen Reaktionen weniger aktiv als der Grubbs-Katalysator **6** der ersten Generation.

Dass durchaus vorstellbare Cumulene in der Reaktion nicht auftraten, wurde mit einer relativen Instabilität des Bis(exo-methylen)metallacyclobutan-Zwischenprodukts (unabhängig für die Bildung von Cumulen) verglichen mit dem Mono(exo-methylen)metallacyclobutan, das zu **68** führt, erklärt.

## 2.8. Synthese biologisch relevanter Verbindungen

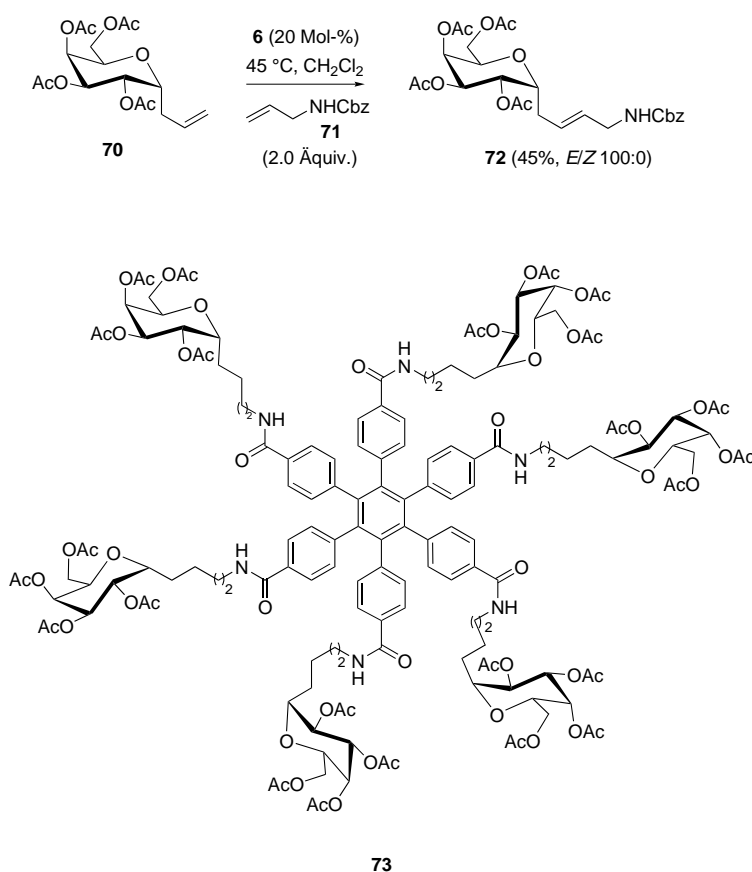
Aus bescheidenen Anfängen heraus<sup>[1]</sup> beschleunigte sich die Entwicklung auf dem Gebiet der CM stetig, sodass sie mittlerweile zu einer flexiblen und leistungsfähigen Methode für die Synthese von Biomolekülen, ihren Analoga und Naturstoffen geworden ist. Die Zahl an publizierten Arbeiten hat vor allem in jüngster Zeit stark zugenommen, da die CM immer häufiger als milde hocheffiziente Methode zur Herstellung von Schlüsselintermediaten in mehrstufigen selektiven Synthesen genutzt wird.

### 2.8.1. Kohlenhydrate

Der Anwendung der Olefinmetathese in der Kohlenhydratchemie war bereits Gegenstand zweier im Jahr 2000 veröffentlichter Übersichten,<sup>[1c,61]</sup> sodass sich der folgende Abschnitt auf die seither erzielten Fortschritte konzentrieren soll.

Roy et al. beschrieben die Anwendung einer selektiven CM als C-C-verknüpfender Schlüsselschritt bei der Synthese „molekularer Sternchen“ („molecular asterisks“).<sup>[62]</sup> Zunächst wurde in einer CM peracetyliertes Allyl- $\alpha$ -D-galactopyranosid (**70**) mit dem geschützten Amin **71** und dem Katalysator **6** zum Kreuzkupplungsprodukt **72** in befriedigender Ausbeute und mit vollständiger *E*-Selektivität umgesetzt (Schema 13). Eine Erklärung für die bevorzugte Bildung des *E*-Isomers steht noch aus, zumal in mehreren Umsetzungen unter identischen Bedingungen mit anderen Kohlenhydraten keine höheren Selektivitäten als 4:1 zugunsten der *E*-Form gefunden wurden. Das Glycosid **72** diente anschließend als Templat, in das die erforderliche Funktionalität zur Synthese des Arylglycosidclusters **73** durch eine (doppelte) Sonogashira- und Cyclotrimerisierungsreaktion eingeführt wurde. Dieser Verbindungsklasse könnte eine wichtige Rolle bei der Aufklärung der Eigenschaften von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen zukommen. Anstelle von **71** konnte auch eine geschützte Aminosäure zur Synthese eines neuartigen C-verknüpften Glycopeptidmimetikums mit allerdings mäßiger *E/Z*-Selektivität eingesetzt werden.

Roy und Gan gelang die Synthese divalenter Sialoside durch CM.<sup>[63]</sup> So wurden z.B. durch Dimerisierung der Sialoside **74–76** mit **6** als Katalysator die Dimere **77–79** erhalten (Schema 14). Mit *O*- $\alpha$ -Sialosiden wurden gute Ausbeuten erzielt, dagegen verlief die Kupplung des Thio-sialosids **76** wegen der guten Koordinationseigenschaften der Sulfide (Katalysatorvergiftung) deutlich schlechter. Dennoch ist die Bildung von **79** – wenn auch in geringer Ausbeute – unseres Wissens das

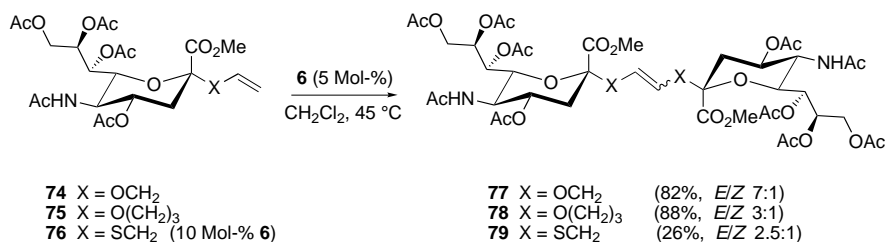


**Schema 13.** Synthese von „molekularen Sternchen“ durch CM (Cbz = Benzyloxycarbonyl).

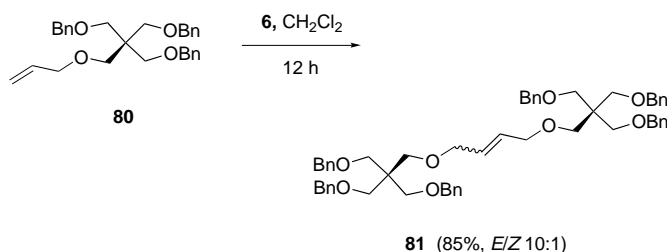
erste Beispiel einer glatt verlaufenden CM mit gut definierten Rutheniuminitiatoren wie **6** unter Beteiligung von Sulfiden.

Eine Kreuzmetathese wurde zur Synthese eines hexameren Clusters angewendet, der nachfolgend zu einem Träger für Xenotransplantationsantagonisten auf Saccharidbasis wie das Galili-Antigen entwickelt werden kann.<sup>[64]</sup> Die Dimerisierung durch CM des Monoallylether-funktionalisierten Pentaerythritolderivats **80** in Gegenwart von **6** lieferte den hexameren Cluster **81** in hervorragender Ausbeute mit hoher *E/Z*-Selektivität (Schema 15). Das Dendrimertemplat **81** wurde anschließend hydriert, entschützt und durch Standardmethoden mit geeigneten Sacchariden funktionalisiert.

Dondoni et al.<sup>[65]</sup> gelang mit dem Grubbs-Katalysator **3** (20 Mol-%) der zweiten Generation die erfolgreiche Kreuzmetathese von olefinierten Kohlenhydraten wie **82** und



**Schema 14.** Sialosid-Dimere.



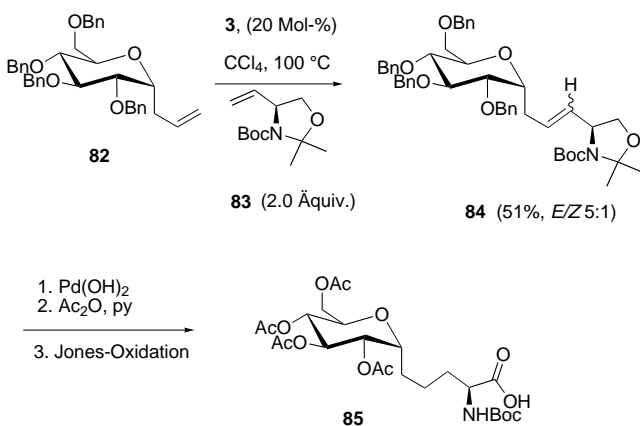
**Scheme 15.** CM zur Bildung von Saccharid-Dendrimertemplaten.

Vinyloxazolidinen wie **83**. Die Schutzgruppe kann anschließend mit dem Jones-Reagens unter Freisetzung der C-Glycosyl-Aminosäuren, z.B. **85**, abgespalten werden (Schema 16). Die Methode wurde des Weiteren zur Synthese eines potenziellen Glycopeptidnephritogenosid-Mimetikums genutzt.

### 2.8.2. Naturstoffe

Dank der stetigen Fortschritte hinsichtlich der Chemo- und Stereoselektivität findet die CM in zunehmendem Maße Anwendung in Naturstoffsynthesen – wenn auch bislang weit weniger häufig als die RCM. Einige Beispiele wurden bereits erwähnt: Cossy und BouzBouz<sup>[50]</sup> etwa setzten mehrfache selektive Allyltitanierungen durch CM zur Synthese des C1-C14-Fragments des Dinoflagellaten Amphidinol III ein, Smith et al.<sup>[52]</sup> berichteten über die Nutzung des reversiblen Verlaufs der CM zur Synthese von Cylindrocyclophan A und F und Stoltz und Spessard wendeten in der Synthese des Bicyclo[3.3.1]nonan-Grundgerüsts von Garsubellin A einen CM-Schritt an.<sup>[31]</sup>

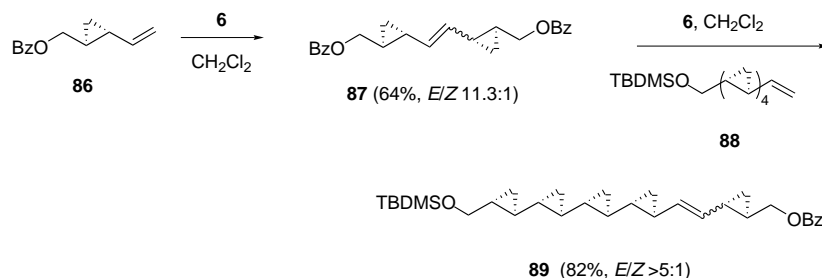
Verbicky und Zercher<sup>[66]</sup> setzten eine auf CM beruhende Strategie zur formalen Synthese des natürlichen Fungizids (–)-FR-900848 ein. Durch Anwendung der ursprünglichen CM-Methode nach Grubbs et al.<sup>[17,18]</sup> (d.h. einer selektiven CM durch eine Selbstmetathese eines der beiden Olefine und einer anschließenden CM-Kupplung des so gebildeten Dimers mit einem endständigen Olefin) wurde in einer



**Scheme 16.** C-Glycosyl-Aminosäuresynthese durch CM (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, py = Pyridin).

Selbstmetathese des enantiomerenreinen Cyclopropan **86** mit 5 Mol-% **6** das Dimer **87** in guten Ausbeuten erhalten. Die CM von **87** und dem Tetracyclopropanderivat **88** lieferte, wiederum mit **6** (5 Mol-%) als Katalysator, das Schlüsselintermediat **89** (Schema 17), das nach selektiver Abspaltung einer Benzoylgruppe identisch mit einem Zwischenprodukt auf einer späten Stufe in der Synthese von (–)-FR-900848 nach Barrett und Kasdorf<sup>[67]</sup> ist.

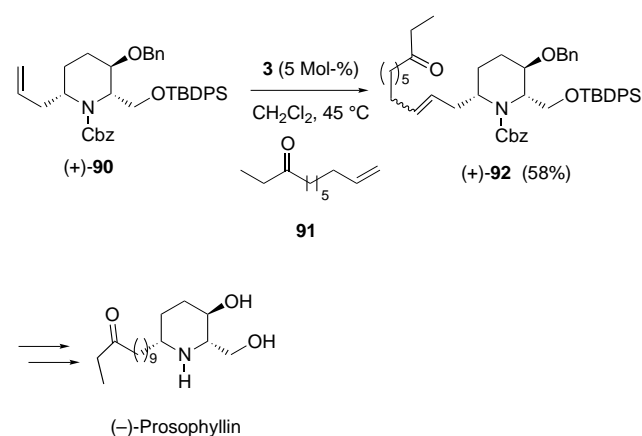
Cossy et al. verwendeten ebenfalls eine CM zur Synthese des Piperidinalkaloids (–)-Prosophyllin.<sup>[68]</sup> Die Metathese-



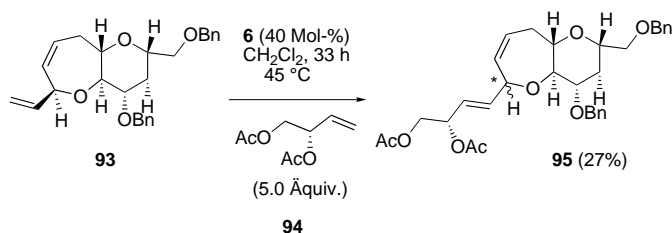
**Scheme 17.** Formale Synthese von (–)-FR-900848.

kupplung des Alkens (+)-**90** mit 2 Äquivalenten des Ketons **91** in Gegenwart von 5 Mol-% **3** lieferte in guten Ausbeuten das Intermediat (+)-**92**, das durch eine Hydrierungs-Entschützungs-Sequenz in den Naturstoff überführt werden kann (Schema 18).

Bei gespannten Olefinen gerät die CM an die Grenzen ihrer Möglichkeiten, da solche Substrate bevorzugt in ROM-CM-Reaktionen reagieren. Ein eindrucksvolles Beispiel liefert die Synthese des AB-Fragments von Ciguatoxin (CTX1B) durch Hiram et al.<sup>[69]</sup> Eine CM zwischen dem Siebenringssubstrat **93** (das ebenfalls durch RCM hergestellt wurde) und dem Acetat **94** in Gegenwart großer Katalysatormengen verlief mit geringer Ausbeute unter Bildung eines Diastereomerengemischs (Epimere am gekennzeichneten C-Atom; Schema 19). Gemäß den Autoren reagiert **93** hauptsächlich in einer ROM.



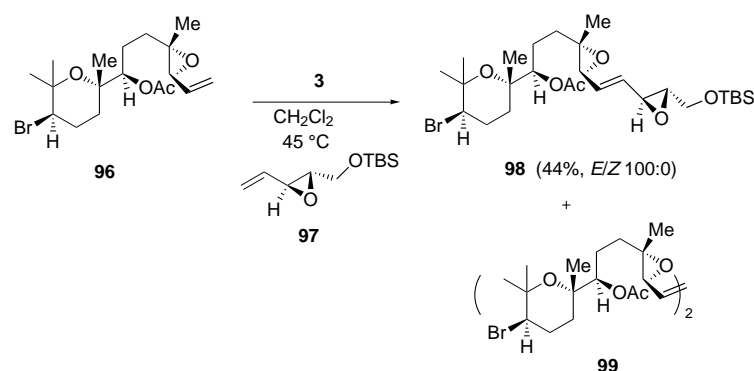
**Scheme 18.** CM zur Synthese von (–)-Prosophyllin.



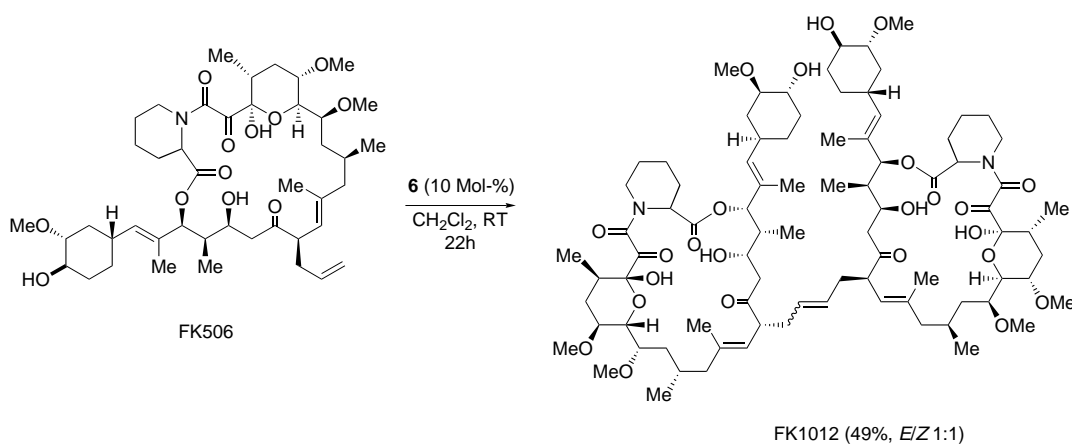
Schema 19. AB-Ringfragment von Ciguatoxin durch CM.

Kürzlich berichteten McDonald und Wei<sup>[70]</sup> über die Synthese der ABC-Tris(tetrahydropyran)-Einheit der Naturstoffe Thyrsiferol und Venustatriol durch CM. Die Metathesekupplung des endständigen Olefins **96** mit 3 Äquivalenten des chiralen Epoxids **97** und dem Grubbs-Katalysator **3** (10 Mol-%) der zweiten Generation ergab eine Mischung aus dem CM-Produkt **98** (44%), dem Homodimer **99** und nicht-umgesetztem **97** (Schema 20). Da sowohl **96** als auch **99** an weiteren Kreuzmetathesen teilnehmen können, brachte die erneute Umsetzung der wiedergewonnenen Ausgangsverbindung und des Dimers mit zusätzlichem **97** in Gegenwart von **3** weitere 20% Ausbeute an **98**.

Barrett et al.<sup>[71]</sup> setzten RCMs, En-In-Metathesen und CMs zur Funktionalisierung alkenylierter  $\beta$ -Lactamringe ein, wobei insbesondere die CM von Olefinlactamsubstraten mit



Schema 20. ABC-Ringfragment von Thyrsiferol durch CM.



Schema 21. Dimerisierung von FK 506 durch CM.

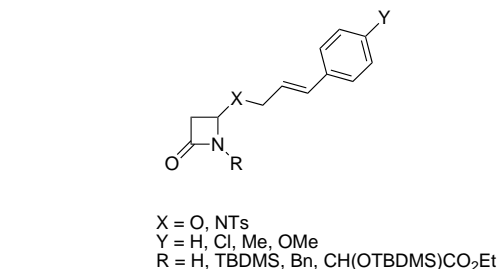


Abbildung 10. Funktionalisierung von  $\beta$ -Lactamen durch CM.

*p*-substituierten Styrolen in zufrieden stellenden bis guten Ausbeuten zu den Kupplungsprodukten führte (Abbildung 10). Eine interessante Anwendung der CM ist die von Diver et al. beschriebene modifizierende Immobilisierung von Cyclosporin-A-Derivaten.<sup>[72]</sup>

Die CM wurde als eine direkte Methode in der Synthese von Flavan-3-olen eingesetzt. Gesson et al.<sup>[73]</sup> beschrieben Kreuzmetathesen zwischen 2-Allylphenolderivaten und Styrolen in Gegenwart von **6** (üblicherweise 3 Mol-%), die das Kreuzprodukt in zufrieden stellenden bis guten Ausbeuten (60–79%) und selektiv in Form des *E*-Isomers ergaben. Die erhaltenen 1,3-Diarylpropene sind als Ausgangsverbindungen zur Synthese von Flavan-3-olen, einer Klasse von Naturstoffen mit breiter biologischer Aktivität, einsetzbar. Kürzlich zeigten Miller und Vasbinder,<sup>[74]</sup> dass bei der Synthese von Pro-Gly-Dipeptid-Alkenisosteren die CM der Wittig-Reaktion überlegen ist.

Schreiber und Diver<sup>[75]</sup> berichteten über die Anwendung einer CM zur Dimerisierung des Immunsuppressors FK 506. Die Umsetzung des Makrocyclus mit 10 Mol-% **6** bei Raumtemperatur ergab das Dimer (FK 1012) in zufrieden stellender Ausbeute (Schema 21). Die hohe Toleranz von **6** gegen funktionelle Gruppen erlaubt trotz mehrerer potenziell chelatisierender Gruppen in FK 506 die Umsetzung des ungeschützten Substrats. Untersuchungen zufolge aktiviert FK 1012 Signaltransportwege und die Gentranskription in Säugetierzellen.

Nicolaou et al.<sup>[76]</sup> wählten einen ähnlichen Ansatz zur Dimerisierung von Vancomycinderivaten durch CM. Eine kleine Bibliothek von alkensubstituierten Vancomycinanaloge wurde in Gegenwart von **6** (20 Mol-%) in H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (95:5; vermutlich wird das organische Co-Solvens zur Katalysatoraktivierung benötigt) mit unterschiedlichen Ausbeuten durch Selbstmetathese unter Phasentransferbedingungen umgesetzt. Der Katalysator **6** zeigte in diesem Reaktionssystem eine ungewöhnlich hohe Toleranz gegen funktionelle Gruppen; weder Amino-, Carboxy-, Hydroxy- noch Amidfunktionen wurden beeinträchtigt. Aus den Experimenten ging eine Reihe von starken Antibiotika hervor, von denen einige eine hohe Aktivität gegen vancomycinresistente Bakterien aufweisen.

### 3. Ringöffnungs-Kreuzmetathesen

Die ROM-CM wird als hocheffiziente und atomökonomische Methode in jüngster Zeit intensiv untersucht. Der vorgeschlagene Katalysezyklus der Reaktion ist in Abbildung 11 dargestellt. Die Reaktion des Rutheniummethyliden-

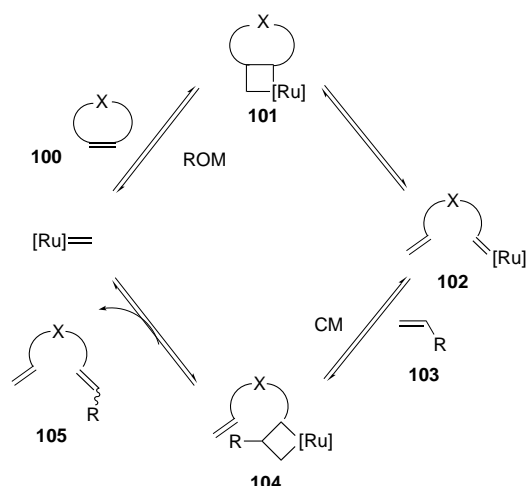


Abbildung 11. Katalysezyklus der ROM-CM.

denkomplexes mit dem Olefinsubstrat **100** liefert das Metallacyclobutan-Zwischenprodukt **101**, das unter Ringöffnung zum Alkyliden **102** reagiert. Dieser Schritt verläuft am effizientesten mit hochgespannten cyclischen Olefinen, bei denen das Freisetzen der Ringspannung ein energetisches Gegengewicht zur entropisch begünstigten RCM-Rückreaktion bildet (**102**→**100**). Es ist daher nicht überraschend, dass Norbornene, Oxanorbornene<sup>[77]</sup> und Cyclobutene<sup>[11,78]</sup> hervorragende Substrate für ROM-CM-Reaktionen sind. Die CM zwischen **102** und endständigen Olefinen **103** (innere Olefine können auch als Kupplungspartner dienen) führt

anschließend über das Intermediat **104** unter Abspaltung von Rutheniummethyliden, das in den Katalysezyklus zurückkehrt, zum Produkt **105**. Als zwingende Voraussetzung für einen effizienten Verlauf der Reaktion muss die CM zwischen **102** und **103** schneller sein als die konkurrierende ROP von **102** mit **100**. Die jeweiligen Reaktionsgeschwindigkeiten hängen dabei stark vom Typ des cyclischen Olefins **100** und des CM-Substrats **103** ab. In den meisten Fällen, und insbesondere bei hohen Verdünnungen, behauptet sich die ROM-CM gut gegen die ROP.<sup>[20,77,78]</sup> Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Geschwindigkeit der Homodimerisierung des CM-Partners. Die besten Ergebnisse werden mit Olefinen erhalten, deren Selbstdimerisierung langsam verläuft, z.B. Styrolen oder Allyltrimethylsilan.

Einer der zentralen Punkte der gegenwärtigen Forschung betrifft die Regioselektivität der ROM-CM. Trotz gewisser Fortschritte konnten bislang keine handfesten Regeln dafür abgeleitet werden, wie unterschiedliche Faktoren die Selektivität beeinflussen. In dem in Abbildung 11 dargestellten allgemeinen Beispiel kann nur ein einziges Produkt, **105**, entstehen, da **100** symmetrisch ist. Mit einem asymmetrisch substituierten Cycloolefin hingegen können unterschiedliche, regioisomere Produkte gebildet werden.

Arjona et al.<sup>[79]</sup> konnten anhand der Untersuchung der ROM-CM zwischen dem Cycloolefin **106** und einem endständigen Olefin ein einleuchtendes Bildungsschema für die Entstehung der Produkte **107** und **108** ableiten (Abbildung 12): Die Reaktion des Cycloalkens **106** mit dem katalytisch aktiven Methyliden führt zunächst zur Bildung von **109** oder **110**. Es darf angenommen werden, dass die Cycloaddition vorzugsweise von der dem größeren Substituenten gegenüberliegenden Seite erfolgt und somit die Bildung von **109** hinsichtlich der sterischen Wechselwirkung zwischen der Metall-Ligand-Einheit und dem kleineren Substituenten günstiger ist als die Bildung von **110**. Die Cycloreversion von **109** zu **111** und anschließende CM liefern **107** als Hauptprodukt, d.h., die Regioselektivität leitet sich unmittelbar von der Cycloaddition zu Beginn der Reaktionssequenz ab. Demgegenüber kann bei einem großen sterischen Unterschied zwischen dem „kleinen“ und dem „großen“ Substituenten der Energieunterschied zwischen **111** und dem weniger gehinderten **112** (das zur Bildung von **108** führt) den Reaktionsverlauf bestimmen, d.h., die Regioselektivität hinge in diesem Fall hauptsächlich von der CM ab. Bei manchen Substraten tragen zwar sicher auch Chelatbildung und elektronische Effekte (die weitaus schwieriger nachzu-

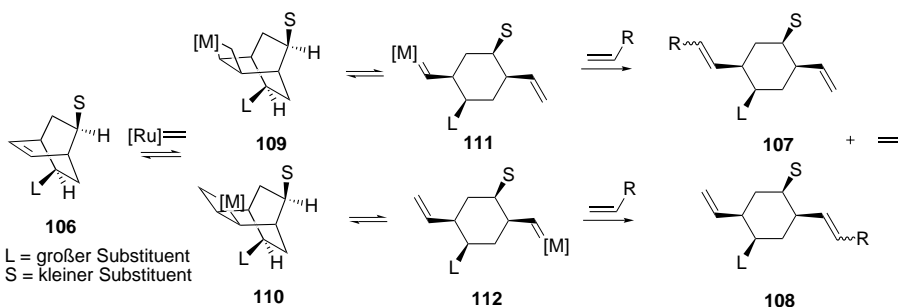
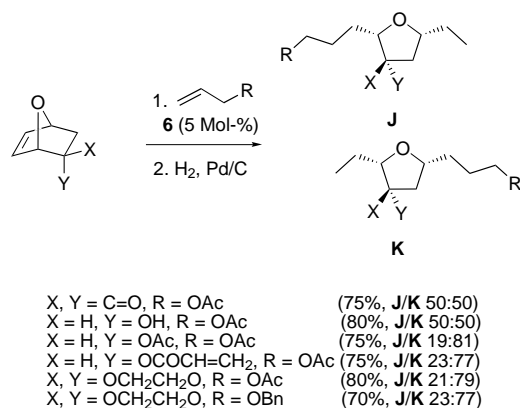


Abbildung 12. Erklärungsmodell für die Regioselektivität der ROM-CM.

weisen sind) zur Selektivität bei, unzweifelhaft ist aber, dass die Regioselektivität in großem Maße substratabhängig ist.

Weiter auf den Grund gegangen wurde der Regioselektivität solcher Prozesse anhand der ROM-CM unterschiedlicher 2-substituierter 7-Oxanorbornene (Schema 22).<sup>[80]</sup> Das Variieren der Substituenten X,Y hatte einen ausgeprägten Effekt auf die Selektivität. Kleine Substituenten Y ergaben unselektive Umsetzungen, aber bereits der Austausch einer Hydroxygruppe gegen eine Acetatgruppe führte zu einem beeindruckenden Selektivitätsanstieg. Die Einführung eines

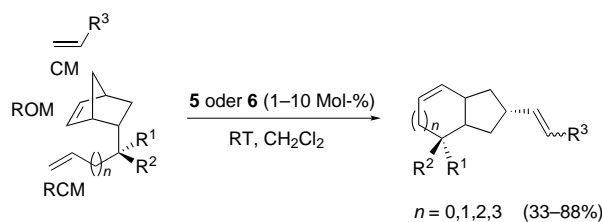


Schema 22. ROM-CM mit substituierten Oxanorbornenen.

weiteren Substituenten X (anstelle von H) bringt interessanterweise keine weitere Verbesserung der Selektivität. In allen Hauptprodukten befinden sich die Alkylseitenkette und der Substituent Y jeweils auf derselben Seite des Rings (d.h., es bilden sich bezogen auf Y *cis*-konfigurierte Produkte). Als entscheidender Faktor der Reaktion kann somit die Wechselwirkung zwischen dem Substituenten Y und der Metall-einheit in den vorgeschlagenen Metall-haltigen Zwischenstufen gelten. Der Reaktionsverlauf ist daneben konzentrationsabhängig: Eine Erhöhung der Konzentration um 200 % führt zu einer Dimerisierung des zunächst erhaltenen ROM-CM-Produkts über die endständige Olefineinheit.<sup>[81]</sup>

Cuny et al.<sup>[82]</sup> stellten fest, dass der Typ des endständigen Olefins, das als CM-Partner dient, das Produktverhältnis bestimmen kann. In ROM-CMs von bicyclischen *exo*-Norbornenen und *p*-substituierten Styrolen wurde mit 4-Vinylanisol oder 3-Methoxy-4-vinylphenol ein einziges *E*-ROM-CM-Produkt isoliert, wohingegen *tert*-Butyl-4-vinylphenylcarbonat vorwiegend ein *E*-Kreuzprodukt neben Anteilen an *Z*-Isomer und einem Bis-CM-Produkt (7 bzw. 6 %) ergab.

Wir konnten zeigen, dass auch ROM-RCM-CM-Reaktionen ausgeführt werden können.<sup>[83]</sup> Die Umsetzung von Norbornenen mit olefinischen Seitenketten unterschiedlicher Länge mit endständigen Olefinen oder gasförmigem Ethylen in Gegenwart von **5** oder **6** (5–10 %) führte zu bicyclischen Produkten. Am Cyclopentanylring anellierte fünf-, sechs-, sieben- und achthgliedrige Ringe konnten problemlos in einer einfach durchführbaren Dominoreaktion erhalten werden (Schema 23).<sup>[84]</sup>



Schema 23. Domino-ROM-RCM-CM.

Eine entscheidende Neuerung war die Einführung der asymmetrischen ROM-CM durch Hoveyda und Schrock et al.<sup>[85,86]</sup> Mit der Aussicht, durch ROM-CM chirale Produkte synthetisieren zu können, wurden *meso*-Norbornene mit dem enantiomerenreinen Molybdänkatalysator **113**<sup>[87]</sup> (Abbildung 13) in Gegenwart von Styrolen umgesetzt (Schema 24).

4-Methoxystyrol erwies sich als der beste und selektivste Kupplungspartner, der in zwei Fällen das Produkt in Form eines einzigen Enantiomers bei zugleich hoher Chemoselektivität (Verhältnis **L**:**M**:**N**) lieferte. Die Enantioselectivität war dabei vom Rest R des Ethers oder vom Styrol weitgehend unabhängig. Umsetzungen mit Styrol selbst oder 4-Trifluormethylstyrol verliefen mit niedrigerer Chemoselektivität, ergaben aber immer noch annehmbare Ergebnisse. Auch andere endständige Olefine konnten als CM-Partner in dieser Reaktion eingesetzt werden. Zum Beispiel wurde eine Reaktionssequenz aus asymmetrischer Eintopf-ROM-CM mit Vinyltriethoxysilan und Pd-katalysierter Arylierung beschrie-

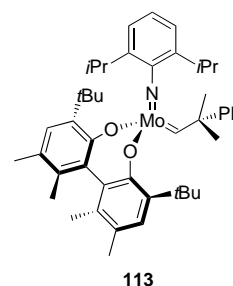
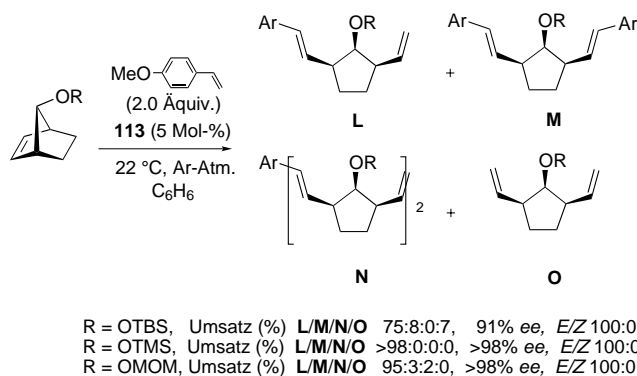
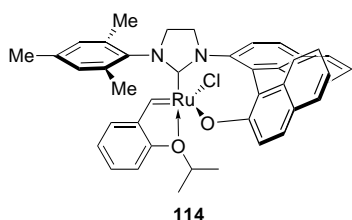


Abbildung 13. Chiraler Molybdänkatalysator für die asymmetrische ROM-CM.



Schema 24. Enantioselective ROM-CMs (MOM = Methoxymethyl).



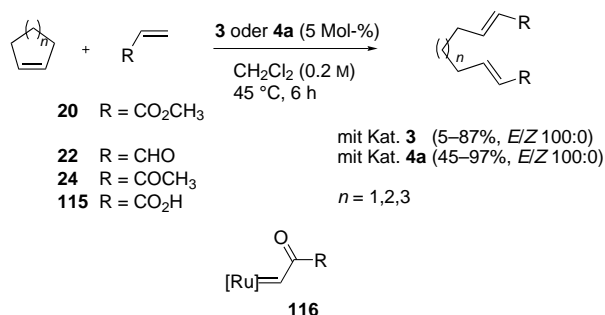
**Abbildung 14.** Chiraler Rutheniumkatalysator für die asymmetrische ROM-CM.

ben, die zu einem ringgeöffneten und arylierten Produkt mit 51 % Ausbeute und  $>98\%$  *ee* führte. Diese Ergebnisse zeigen das Potenzial asymmetrischer ROM-CM-Reaktionen für die direkte Synthese chiraler enantiomerenreiner Cyclopentan-Untereinheiten.<sup>[88]</sup>

Hoveyda et al. entwickelten kürzlich den Alkylidenkomplex **114**, einen enantiomerenreinen Rutheniumkatalysator für asymmetrische ROM-CM-Reaktionen (Abbildung 14).<sup>[89]</sup> Der Metalltyp und die Anwesenheit eines Alkoxyliganden – von dem bekannt ist, dass er wegen seiner verglichen mit Chlorliganden schwächeren elektronenziehenden Eigenschaften die Effizienz von Rutheniumalkylidenkatalysatoren beeinträchtigt<sup>[90]</sup> – führen zwar zu einer verminderten Reaktivität von **114** bei ROMs (10 Mol-% werden benötigt), allerdings ist **114**, ähnlich wie **4a**, beeindruckend stabil, sodass die chromatographische Wiedergewinnung nach der Reaktion und eine Verwendung in Luft problemlos möglich sind. Die mit **114** erhaltenen Chemo- und Enantioselektivitäten waren im Allgemeinen ausgezeichnet.

Die Katalysatoren **4b**<sup>[91]</sup> und **4c**,<sup>[92]</sup> die einen hohen sterischen Anspruch in *ortho*-Stellung zum chelatbildenden Isopropoxyrest aufweisen, sind hochaktive Metatheseinitiatoren. Wir konnten nachweisen, dass schon mit Spuren dieser Präkatalysatoren (nur 0.005 Mol-% **4c**) ROM-CMs von Allyltrimethylsilan mit einer Reihe von Norbornenen oder Oxanorbornenen in nahezu quantitativer Ausbeute verlaufen. Angesichts der heutigen Bedeutung der Katalysatoreffizienz und der Vermeidung von Metallkontaminierung der Reaktionsprodukte messen wir solchen stabilen und zugleich aktiven Katalysatoren einen hohen Stellenwert bei.

Wie bereits erwähnt, verlaufen ROM-CMs am besten mit hochgespannten, zu Ringöffnung neigenden Substraten. Es wird angenommen, dass dabei zunächst die Öffnung des Rings und anschließend der CM-Schritt stattfindet (siehe Abbildung 11). Somit ist es nicht überraschend, dass ungespannte Cycloalkene wie Cyclopenten oder Cyclohexen unter den zur ROM von Norbornenen üblichen Reaktionsbedingungen nicht reagieren. Grubbs et al. konnten jedoch zeigen, dass  $\beta$ -Carbonylrutheniumcarbene (zugänglich aus Diazoacetaten) hochaktiv sind und mit Cyclohexenen in äquivalenten Mengen zu neuartigen Rutheniumcarbenkomplexen reagieren.<sup>[93]</sup> Aufbauend auf diesem Befund gingen sowohl Grubbs et al. als auch wir der Frage nach, ob reaktive Metallcarbene ROM-CM-Reaktionen ungespannter Olefine katalysieren. Wir fanden,<sup>[94]</sup> dass Cyclopenten, Cyclohexen und Cyclohepten in guten Ausbeuten mit den Acrylsäurederivaten **20**, **22**, **24** und **115** in Gegenwart der Katalysatoren **3** oder **4a** bisfunktionalisiert werden können (Schema 25).

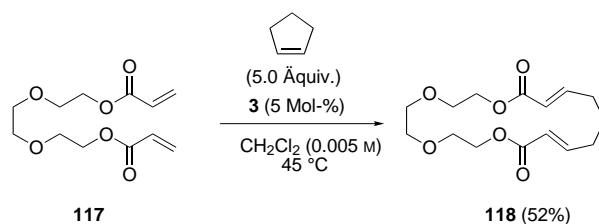


**Schema 25.** ROM-CM ungespannter Cycloalkene.

Der Isopropoxychelatkatalysator **4a** lieferte das Ringöffnungsprodukt in sämtlichen Fällen mit höheren Ausbeuten als der Katalysator **3**. Die Reaktivitätsabfolge der Cycloalkene (Cyclohepten  $\geq$  Cyclopenten  $>$  Cyclohexen) entspricht offenbar der Abnahme der Ringspannung. Die Methode ließ sich auch auf heterocyclische Substrate übertragen. Es gilt als gesichert, dass es sich bei der ringöffnenden Spezies um das weitgehend elektronenarme Carben der allgemeinen Form **116** ( $R = H, Me, OMe, OH$ ) handelt. Leider sind Vinylsulfone, Amide und Nitrile keine geeigneten CM-Partner für die zuerst ablaufende ROM. Auch eine doppelte ROM-CM mit zwei unterschiedlichen acceptorsubstituierten Olefinen wurde beschrieben.

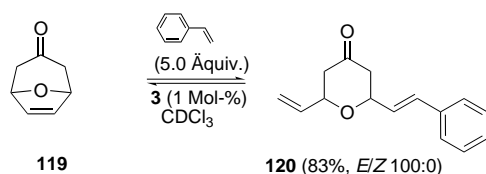
Von Grubbs et al. angewendete ROM-CM-Reaktionen zur Ringerweiterung von gespannten und ungespannten Olefinen<sup>[95]</sup> erwiesen sich als gute Methode zur Synthese von Makrocyclen. Beispielsweise lieferte die ROM-CM von Cyclopenten mit dem Bisacrylester **117** in Gegenwart von **3** das ringerweiterte Produkt **118** in zufrieden stellender Ausbeute (Schema 26). Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete über die Verwendung reaktiver  $\beta$ -Carbonylrutheniumcarbene in der selektiven ROM-CM von Cyclooctadien und trisubstituierten Cycloolefinen zur Synthese langkettiger hochfunktionalisierter Olefine,<sup>[96]</sup> die in „kettenendendifferenzierte“ Produkte (d. h., ein Kettenende besteht aus einem  $\alpha$ -substituierten endständigen Olefin, das andere aus einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylgruppe) überführt werden können.<sup>[97,98]</sup>

ROM-CM-Reaktionen gelten zwar als praktisch irreversibel (insbesondere mit hochgespannten Substraten), allerdings wurde ein Beispiel einer reversiblen ROM-CM beschrieben (Schema 27).<sup>[99]</sup> Wright et al. konnten zeigen, dass ROM-CMs von Oxabicyclo[3.2.1]octenen unter Gleichgewichtsbedin-



**Schema 26.** Ringerweiterung von ungespannten Cycloalkenen durch ROM-CM.





Schema 27. Reversible ROM-CM.

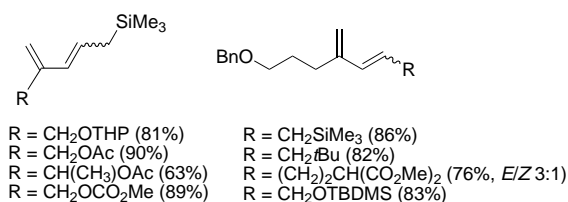
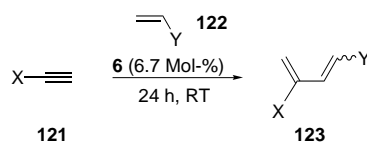
ungen verlaufen. Die Umsetzung des Ketons **119** mit Styrol im Überschuss in Gegenwart des Katalysators **3** lieferte das ringgeöffnete Produkt **120** (*E*-Isomer) in guter Ausbeute. Eine erneute Zugabe des Ausgangsmaterials nach Einstellung des Gleichgewichts (das gemäß  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bei ca. 90 % Umsatz erreicht ist) hatte keinen Einfluss auf den Umsatz (das isolierte Produkt **120** reagierte mit **3** wieder zu **119** und Styrol), was bedeutet, dass die RCM-Rückreaktion, **120**  $\rightarrow$  **119** + Styrol, simultan stattfindet. Die Rückreaktion konnte durch eine selektive Reduktion der Ketogruppe in **119** mit L-Selectride und anschließendes Schützen mit der sperrigen TBS-Gruppe verhindert werden. 1,3-Diaxiale Wechselwirkungen zwingen beide Olefineinheiten im Produktmolekül in die äquatoriale Position, aus der kein Ringchluss erfolgen kann. Hierdurch wird auch in diesem Fall eine irreversible ROM-CM möglich.

#### 4. Intermolekulare En-In-Metathesen

En-In-Metathesen sind einzigartige und interessante Reaktionen von Alkenen mit Alkinen.<sup>[100]</sup> Die so zugänglichen Produkte gelten als nützliche Butadien-Synthesebau- steine, die sich für weitere Umwandlungen durch Diels-Alder-Reaktionen und andere Cycloadditionsprozesse anbieten.

Bis vor kurzem hielt man intermolekulare En-In-Metathesen noch für unselektiv bezüglich der resultierenden *E/Z*-Konfiguration und Chemoselektivität. Konkurrierende CM-Homodimerisierung des Alkens, Alkin-Metathese und Polymerbildung erwiesen sich als Hindernisse für die Entwicklung der En-In-Metathese. Die intramolekulare Variante, bei der Nebenreaktionen aus entropischen Gründen und wegen der räumlichen Nähe der Reaktionspartner eine weitaus geringere Rolle spielen, hatte deshalb eine wesentlich größere Bedeutung. Mori fasste die Situation bis 1997 folgendermaßen zusammen:<sup>[6]</sup> „Intermolecular diene metathesis produces many olefins, and it has usually been used as intramolecular diene metathesis“.

1997 berichtete unsere Arbeitsgruppe erstmalig über selektiv verlaufende intermolekulare En-In-Metathesen.<sup>[101]</sup> Die Reaktion endständiger Alkine der allgemeinen Formel **121** mit Alkenen (**122**, im Überschuss) in Gegenwart von Katalysator **6** ergab mit bemerkenswerter Selektivität 1,3-disubstituierte Butadiene (**123**). Innere Alkene waren unreaktiv, und der Katalysator **5** erwies sich als ungeeignet, da er bei allen Umsetzungen zur Polymerisierung des Ausgangsmaterials führte. Über ein einfaches Syntheseprotokoll konnte so eine Reihe von Dienen in guten Ausbeuten hergestellt werden (Schema 28).



Schema 28. Selektive intermolekulare En-In-Metathese.

Zur Erklärung der hohen Regio- und Chemoselektivität wurde der in Abbildung 15 dargestellte Mechanismus vorgeschlagen. Der für die Regioselektivität maßgebliche Schlüsselschritt ist die Bildung des Metallacyclobutens **124** aus Rutheniummethyliden und dem Alkin zu Beginn der Umsetzung. Die Ringöffnung von **124** führt anschließend zum Vinylcarben **125**. Die Bildung des entsprechenden  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Vinylcarbens, das zu 1,2-substituierten Buta-

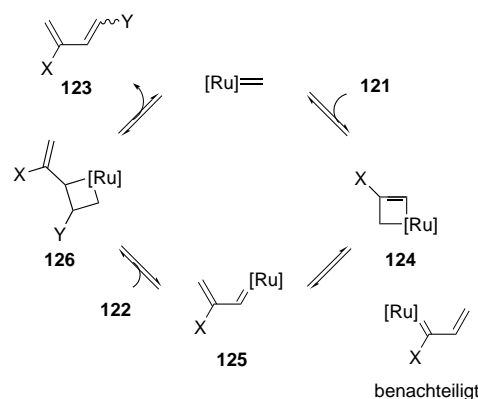
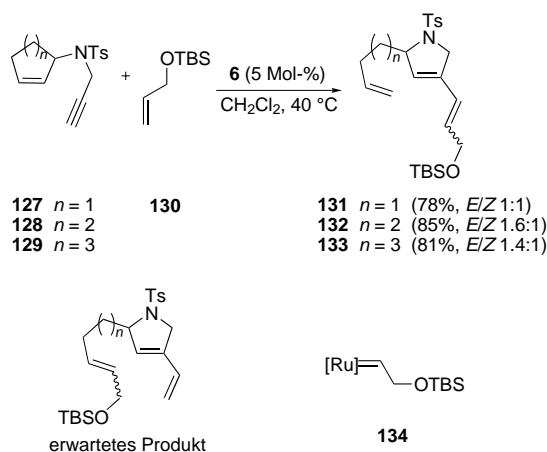


Abbildung 15. Katalysezyklus der intermolekularen En-In-Metathese.

dienen führen würde, ist möglicherweise deshalb benachteiligt, weil es für eine anschließende CM zu stabil ist oder wegen ungünstiger sterischer Wechselwirkungen in der Metallacyclobuten-Vorstufe. In keinem Fall wurde die Bildung von 1,2-disubstituierten Butadienen beobachtet. Eine CM zwischen **125** und dem Olefin **122** liefert anschließend **126**, das über eine Cycloreversion zu **123** und der katalytisch aktiven Spezies führt.

Obwohl dieser Katalysezyklus unsere Ergebnisse und die anderer Arbeitsgruppen in den allermeisten Fällen zu erklären vermag, muss mit mechanistischen Verallgemeinerungen vorsichtig umgegangen werden. Ein bemerkenswertes Beispiel für ein Versagen dieses Schemas ist die Umlagerung der Verbindungen **127–129** in Gegenwart der Olefine **130** und Katalysator **6** (Schema 29).<sup>[102]</sup> Statt des erwarteten Produkts, das aus einem Angriff des Rutheniummethylidens auf die C-C-Dreifachbindung, einer Umlagerung und anschließender



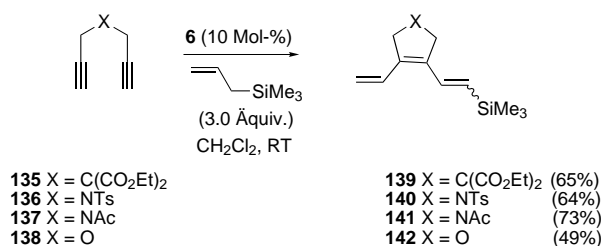
**Schema 29.** Alternativer Mechanismus der En-In-Metathese.

CM hervorgehen sollte (und das als Hauptprodukt bei der Umsetzung der analogen Oxaverbindungen (**127**, **128**: O statt NTs) mit Ethylen anfällt),<sup>[103]</sup> isolierten wir die Produkte **131–133**, die offenbar durch CM der intermediären Butadieneinheit mit **130** entstehen. Wir konnten zweifelsfrei belegen, dass eine CM zwischen **130** und einem 1,3-Dien unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht möglich ist.<sup>[102]</sup> Die Befunde weisen auf eine CM zwischen **6** und **130** zu Beginn der Reaktion hin. Das so gebildete Alkyliden **134** nimmt dann an einer En-In-Umlagerung unter Bildung von **131–133** teil. Dieser Wechsel im Reaktionsmechanismus verdeutlicht die Unsicherheit von allgemein gültigen Aussagen zum Mechanismus dieser recht neuen Reaktion.

Mori et al. gelang erstmals der Einsatz von Ethylen (1 atm) als Katalysator konnten sowohl endständige als auch innere Alkene in zufrieden stellenden bis guten Ausbeuten zu Butadienaddukten umgesetzt werden.<sup>[105]</sup> Entscheidend für hohe Produktausbeuten war die Anwesenheit eines Heteroatoms in propargylierischer Stellung. Substrate mit Ester- oder Amid-Heterofunktionen führten zu guten Ergebnissen, während Umsetzungen mit Ethern oder Aminen vermutlich wegen der Bildung inaktiver Chelatzwischenstufen nicht gelangen.<sup>[106]</sup> Diver und Smulik berichteten über ähnliche Befunde mit endständigen Alkinen, wobei die Reaktionen allerdings nur bei hohen Ethylendrücken (60 psi) glatt verliefen.<sup>[107]</sup>

Wir setzten En-In-Metathesen für die Synthese von Pseudo-Oligosacchariden ein.<sup>[108]</sup> Alken- und Alkin-funktionalisierte Kohlenhydrate konnten mit Katalysator **6** gekuppelt und durch Diels-Alder-Reaktionen weiter umgesetzt werden (Schema 30).<sup>[109]</sup> Butadiene aus En-In-Reaktionen eigneten sich auch für Aza-Diels-Alder-Reaktionen. Damit stand ein einfacher und schneller Zugang zu Tetrahydropyridinen und Azazucker-Isosteren zur Verfügung.<sup>[110]</sup> Aufbauend auf dieser Synthesemethode entwickelten Pandey et al. eine verwandte Strategie zur Kupplung von Alkenyl-β-Galactosiden (und -Sacchariden) zu Alkinylpurpurinimiden (Chlorinabkömmlingen) durch intermolekulare En-In-Metathese.<sup>[111]</sup> Auf ähnliche Weise gelang durch eine En-In-Diels-Alder-Sequenz die Kupplung von Chlorinen und Porphyrinen an Fulleren ( $C_{60}$ ).<sup>[112]</sup> Des Weiteren berichteten Kotha et al. über die Anwendung von En-In-Metathesen zur Funktionalisierung alkinierter geschützter Aminosäuren.<sup>[113]</sup>

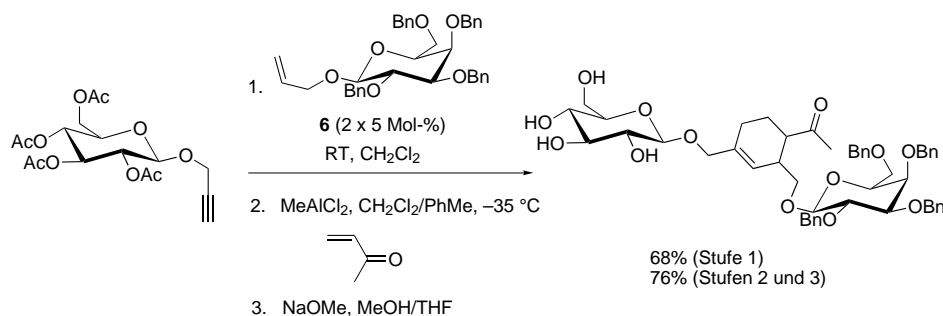
Eine weitere interessante Neuerung bei En-In-Metathesen sind Tandem-Diin-Cycloisomerisierungs-CM-Reaktionen.<sup>[114]</sup> Zum Beispiel ergab die Umsetzung der 1,6-Heptadiene **135–138** mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart von **6** die Trien-Cycloaddukte **139–142** in zufrieden stellenden bis guten Ausbeuten (Schema 31). Allerdings hatte die Reaktion einen



**Schema 31.** Tandem-Diin-Cycloisomerisierungs-CM-Reaktion (Ts = *p*-Toluolsulfonyl).

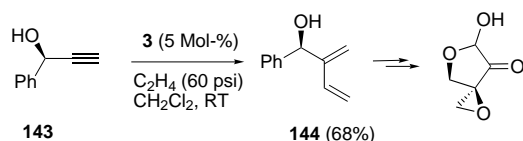
begrenzten Anwendungsbereich: Sechs- oder siebengliedrige Ringe waren nicht zugänglich und innere Alkine unreaktiv. Dennoch verdeutlicht diese Domino-Reaktion eindrucksvoll, welche Möglichkeiten sich durch En-In-Metathesen zum Aufbau komplexer Strukturen aus relativ einfachen Vorstufen bieten.

Mehrfach wurde über eine gesteigerte Effizienz der En-In-Metathese bei Verwendung des Grubbs-Katalysators der



**Schema 30.** Kupplung von Kohlenhydraten durch En-In-Metathese.

zweiten Generation **3** anstelle von **6** berichtet.<sup>[115–117]</sup> So beschrieben Diver und Smulik<sup>[115]</sup> glatt verlaufende Reaktionen von bis dahin schwierig umzusetzenden Substraten, z. B. sterisch gehinderten Alkinen, Propargylethern und sogar Propargylalkoholen, zu den jeweiligen endständigen Butadienen mit dem Katalysator **3** unter hohem Ethylendruck. Dessen gegenüber **6** hohe Aktivität und geringe Neigung zur Chelatbildung mit Lewis-basischen Gruppen gelten als mögliche Erklärungen für die verbesserten Eigenschaften. Die Vorzüge dieses Katalysators zeigten sich anhand der in hoher Ausbeute verlaufenden Umsetzung des enantiomerenreinen phenylsubstituierten Propargylalkohols **143** (99% *ee*) zu **144**. Das chirale Dien **144** konnte durch anschließende Oxidationen in enantiomerenreine UCT-4B-Seitenkettenanaloga überführt werden (Schema 32).



**Schema 32.** Effiziente En-In-Metathese mit hoher Toleranz gegen funktionelle Gruppen.

Einige dieser Ergebnisse konnten durch Mori und Tonogaki<sup>[116]</sup> und unsere Arbeitsgruppe<sup>[117]</sup> bestätigt werden. Umsetzungen bei geringeren Ethylendruck (1 atm) belegten z. B. die höhere Effizienz von **3** gegenüber **6** in En-In-Metathesen. Als ein weiterer wichtiger Aspekt ist es in Gegenwart von **3** für das Erreichen hoher Ausbeuten nicht mehr zwingend notwendig, dass das Substrat ein Heteroatom in Propargylstellung enthält. Damit konnte ein gravierender Nachteil der En-In-Reaktionen mit **6** aufgehoben und die Anwendungsbreite von En-In-Metathesen mit Ethylen beträchtlich vergrößert werden.<sup>[116,117]</sup> Des Weiteren ließen sich mit **3** erstmalig innere Alkine mit endständigen Olefinen umsetzen, wenn auch mit geringer Regioselektivität.

Die hohe Aktivität von **3** ermöglicht auch Tandem-En-In-CM-RCM-Reaktionen von endständigen Alkinen mit 1,5-Heptadien.<sup>[118]</sup> Die resultierenden Diene können anschließend in [4+2]-Cycloadditionen eingesetzt werden.

Ein weiteres kürzlich beschriebenes Beispiel für die Bedeutung von **3** in der En-In-Metathese ist die erfolgreiche Umsetzung von schwefelhaltigen Alkinen.<sup>[119]</sup> Sulfide und Thiole sind mit **6** nicht kompatibel, da das „weiche“ Schwefelatom vermutlich stark an das Rutheniumzentrum koordiniert wird und somit als Katalysatorgift wirkt. Demgegenüber wirken die Komplexe **3** und **4a** mit ihrem stark  $\sigma$ -basischen NHC-Liganden als weitaus schwächere Lewis-Säuren und Chelatbildner, sodass En-In-Metathesen mit Propargylthioestern in Gegenwart von **3** in hohen Ausbeuten verliefen, während mit **6** nahezu keine Umsetzung stattfand. Von zentraler Bedeutung war die Einführung der schwächer Lewis-basischen Thioester als Schutzgruppe für die Schwefelfunktionen, da Sulfide (auch solche mit voluminösen Trityl-Schutzgruppen) selbst bei längeren Reaktionszeiten nur zu geringen Umsätzen (ca. 10%) führten. Es soll nicht uner-

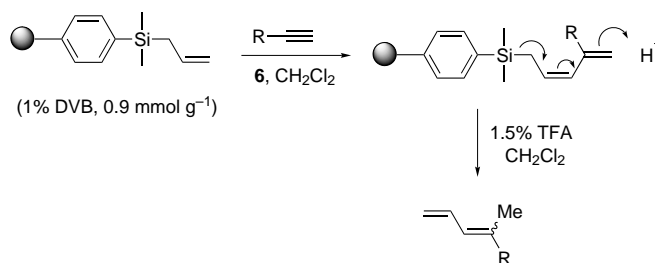
wähnt bleiben, dass auch die Selbstmetathese von Allylsulfiden mit dem Katalysator **2** beschrieben wurde.<sup>[120]</sup> Eine interessante Studie beschäftigt sich mit dem erstmaligen Einsatz von Selenylcarben-NHC-Rutheniumkomplexen in ROM-CM-Reaktionen.<sup>[121]</sup>

## 5. Kreuzmetathesen an fester Phase in der organischen Synthese

### 5.1. Kreuzmetathesen am festen Träger

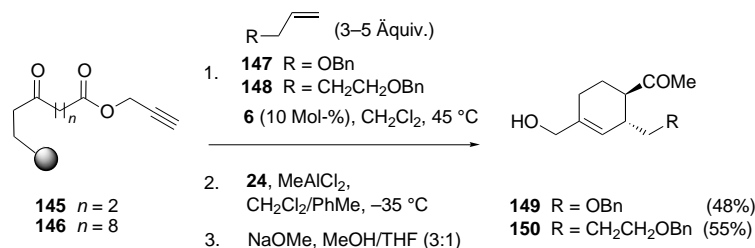
Seit unseren ersten Arbeiten<sup>[11,12]</sup> zur Immobilisierung und Kreuzmetathese von Olefinen an fester Phase sind bedeutende Fortschritte erzielt worden. Die Hauptvorteile einer Immobilisierung des Olefins vor der Ausführung einer CM, ROM-CM oder En-In-Metathese sind: 1) eine deutliche Zurückdrängung von Dimerisierungs- und Oligomerisierungsnebenreaktionen; 2) die Möglichkeit, die olefinischen Reaktionspartner (deren Dimere sich durch Filtration abtrennen lassen) im Überschuss einzusetzen, um so die Reaktion zum vollständigen Umsatz zu bringen; 3) die häufig mögliche Abspaltung des gewünschten Produkts vom Harz, das dadurch in hoher Reinheit für weitere Umwandlungen vorliegt.

Wir konnten zeigen, dass sich En-In-Metathesen zur Immobilisierung endständiger Alkine an Allylsilylpolystyrol-Harzen einsetzen lassen.<sup>[122]</sup> Die anschließende Abspaltung vom Träger über eine Protodesilylierung führte zu Butadienprodukten (Schema 33). Alkinylierte Acetale, Malonate, Ester, Acrylate, geschützte Aminosäuren und Zucker konnten auf diese Weise umgesetzt werden.



**Schema 33.** Immobilisierung und Funktionalisierung durch En-In-Metathese (DVB = Divinylbenzol, TFA = Trifluoressigsäure).

Die umgekehrte Reihenfolge von Immobilisierung und Umsetzung der Reaktanten ist natürlich ebenfalls möglich. So ergab die Reaktion der an Merrifield-Harz gebundenen Alkine **145** oder **146** mit den Alkenen **147** oder **148** und anschließende Lewis-Säure-katalysierte [4+2]-Cycloaddition mit **24** die Produkte **149** bzw. **150** nach Abspaltung vom Träger in hoher Reinheit (Schema 34).<sup>[123]</sup> Ein weiterer Vorteil bei dieser Strategie ist die Bildung eines einzigen Diastereomers durch die basenkatalysierte Äquilibrierung des Diels-Alder-Addukts im Abspaltungsschritt. Mithilfe einer verwandten En-In-Metathese-Funktionalisierungsstrategie gelang die einfache modulare Synthese von substituierten Octahydrobenzazapinonen.<sup>[123]</sup>



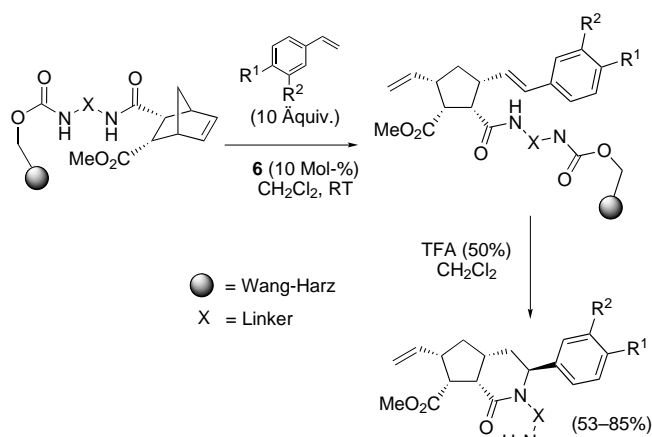
**Schema 34.** En-In-Metathese und Diels-Alder-Reaktion an Merrifield-Harz.

Barrett et al.<sup>[124]</sup> beschrieben die Immobilisierung von ROMP-Norbornen-Polymeren an Vinylpolystyrol durch ROM-CM. Die so erhaltenen „ROMP-Kugeln“ haben charakteristische Quelleigenschaften, und durch Wahl der Norborneneinheit kann eine Diversität in der Funktionalität des Polymers einfach hergestellt werden.

Cuny et al. berichteten über die Festphasen-ROM-CM bicyclischer Alkene mit Styrolen zum Aufbau kombinatorischer Substanzbibliotheken unter Einsatz von immobilisierten Norbornenen.<sup>[125]</sup> In einer interessanten Reaktionssequenz wurden substituierte Norbornene in einer ROM-CM mit substituierten Styrolen umgesetzt und die aus Cyclopenten-anellierten Piperidinonringen aufgebauten Produkte anschließend durch saure Abspaltung vom Harz erhalten (Schema 35).<sup>[126]</sup> In der selben Arbeitsgruppe wurde das Konzept einer „Harz-Abfangreaktion“, d. h. einer Anknüpfung des Trägers an das Produkt einer ROM-CM, untersucht.<sup>[82]</sup>

Seeberger et al.<sup>[127,128]</sup> entwickelten einen neuartigen Octendiol-Linker, der durch CM mit Ethylen und Katalysator **6** abgespalten wird,<sup>[129]</sup> und der erfolgreich in der Synthese von Homoallyl-Polysacchariden eingesetzt wurde (Schema 36). Die milde Abspaltung durch Metathese sollte dieser Methode eine gewisse Anwendungsbreite bei der Synthese von Biomolekülen an fester Phase einräumen.<sup>[130]</sup>

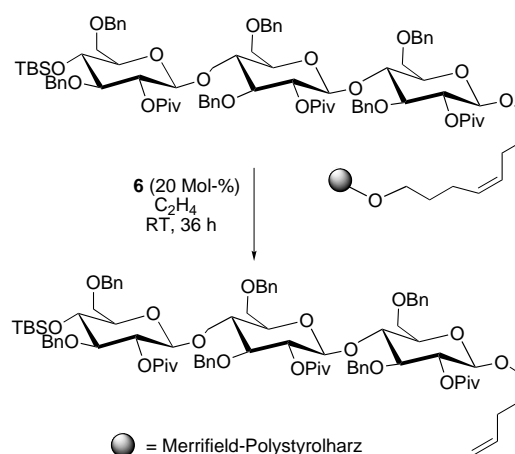
Zwei kürzlich publizierte Arbeiten beschreiben die Nutzung der Nachbargruppenwechselwirkung am Trägerharz zur Synthese von dimeren Molekülen durch CM. Im Verlauf von



**Schema 35.** ROM-CM und Cyclisierung am festen Träger.

Untersuchungen zur Synthese von Makrocyclen durch RCM fanden Wareing und Tang,<sup>[131]</sup> dass große, harzgebundene Diene bevorzugt oligomere Produkte durch Kreuzmetathesen bilden. In homogener Phase wurde in analogen Umsetzungen RCM beobachtet. Diese ungewöhnlichen Ergebnisse beruhen wohl auf innerhalb des Harzes ablaufenden Kreuzmetathesen zwischen reaktiven Gruppen, die im Träger nicht notwendigerweise direkt benachbart sind, sich aber wegen der Flexibilität des Polymers annähern können. In einer CM zwischen den reaktiven Gruppen am

Harz gelang Schreiber et al.<sup>[132]</sup> die Synthese dimerer Pseudopeptide und einer Reihe weiterer symmetrischer Moleküle durch Optimierung der Substratwechselwirkungen an hochbeladenem (1–2 mmol g<sup>-1</sup>) schwach vernetztem (1 % Divinylbenzol) Polystyrolharz (500–600 µm).



**Schema 36.** CM-Abspaltung vom festen Träger (Piv = Pivaloyl).

## 5.2. Kreuzmetathesen mit trägerfixierten Katalysatoren

Mit dem rasch wachsenden Interesse an der Olefinmetathese als milde, einfach ausführbare und vielseitige Methode zur C-C-Verknüpfung ist auch der Bedarf an leistungsfähigen, kostengünstigen und umweltfreundlichen Katalysatorsystemen gestiegen. Bedenkt man das breite Anwendungsspektrum der Olefinmetathese in den Materialwissenschaften, der Medizinischen Chemie und der Naturstoffsynthese, kommt der Entwicklung wiederverwendbarer und hochaktiver Metathesekatalysatoren, die nur geringste Schwermetallspuren im Produkt hinterlassen, eine große Bedeutung zu.

In dieser Hinsicht wurde in den letzten Jahren den heterogenen polymergebundenen Olefinmetathesekatalysatoren (Abbildung 16) besondere Aufmerksamkeit gewidmet, hauptsächlich wegen ihrer einfachen Abtrennbarkeit durch Filtration.

Der erste gut definierte Rutheniumalkylenkomplex, **151**, wurde 1995 von Grubbs und Nguyen vorgestellt.<sup>[133]</sup> Er wies zwar Metatheseaktivität auf und war wiederverwendbar, allerdings fiel die Reaktionsgeschwindigkeit um mindestens

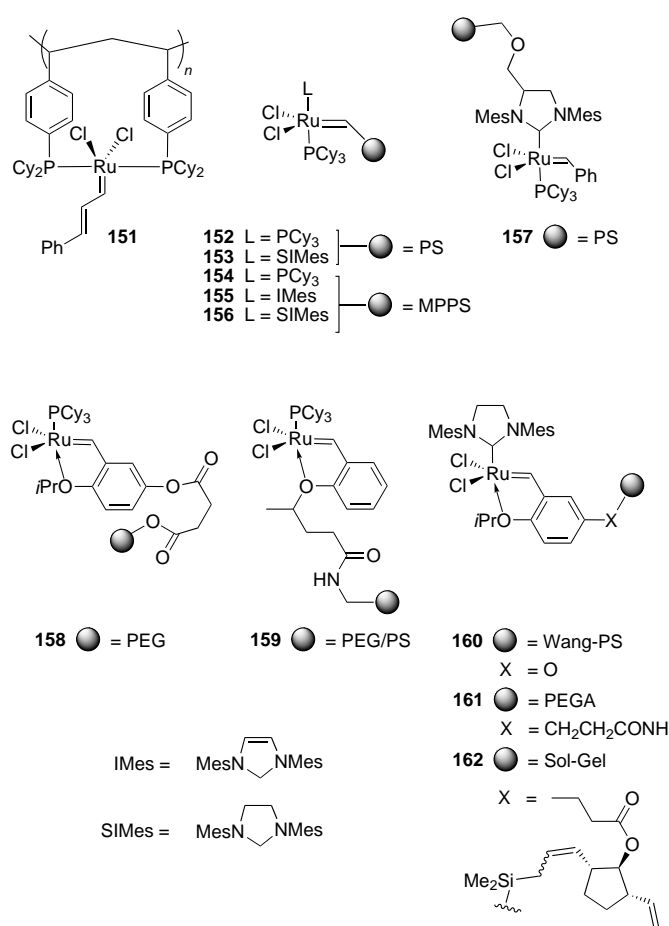


Abbildung 16. Immobilisierte Olefinmetathesekatalysatoren.

zwei Größenordnungen geringer aus als mit dem analogen homogenen Katalysator. Barrett et al.<sup>[134,135]</sup> erarbeiteten eine allgemeine Immobilisierungsstrategie auf CM-Basis, wobei die Reaktion von Vinylpolystyrol (PS) mit **3** oder **6** zu den Katalysatoren **152** bzw. **153** führte. Diese Katalysatoren waren (bei eingesetzten 2.5–5 Mol-%) in RCM-Reaktionen bemerkenswert aktiv und konnten mehrmals wiederverwendet werden. Leider sind auch hier, wie bei den meisten anderen trägerfixierten Katalysatoren, keine Aktivitätsprofile in CM-Prozessen bekannt. Unter Anwendung der gleichen CM-Methode entwickelten nachfolgend Nolan et al. die an makroporösem Polystyrol (MPPS) fixierten Komplexe **154** und **155** (Abbildung 16).<sup>[136,137]</sup> Der Vorteil dieses Trägermaterials (mit DVB hochvernetztes PS) gegenüber PS sind die geräumigeren Poren, die den Zugang zum Substrat vereinfachen und die Abhängigkeit vom Quellvermögen des Lösungsmittels reduzieren. Die Initiatoren **154** und **155** waren geeignete Katalysatoren für RCM-Reaktionen, lieferten jedoch schlechte Ergebnisse in der CM-Dimerisierung von Styrolen. Der permanent immobilisierte, wiederverwendbare Komplex **157**<sup>[138]</sup> katalysierte En-In-Metathesen zwischen Allyltrimethylsilan und endständigen Alkinen mit hoher Ausbeute.

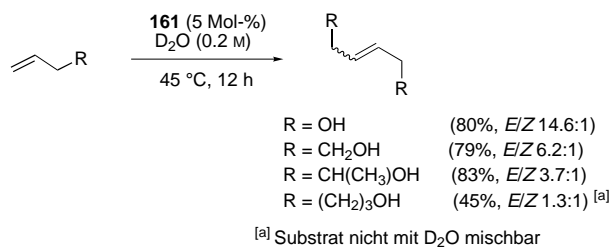
Dowden und Savović<sup>[139]</sup> beschrieben die Herstellung von **159** (einer immobilisierten Form von **1**), dem ersten immo-

bilisierten Katalysator, der in nichtentgasteten Lösungsmitteln in Luft aktiv war, durch CM. Auch hier war die RCM-Aktivität gut, und der Katalysator konnte wiederverwendet werden; die einzige getestete CM ergab allerdings ein schlechtes Ergebnis in einer relativ unselektiven Reaktion.

Unseres Wissens ist **160** der einzige immobilisierte Katalysator, der in Kreuzmetathesen aktiv und wiederverwendbar ist.<sup>[140]</sup> Dieses polystyrolfixierte Analogon von **4a** ergab mit einer Reihe von elektronenarmen Alkenen hoch-effiziente und selektive CMs. Die Kreuzkupplung von Pent-1-enylbenzoat mit **24** lieferte das CM-Produkt **34** (*E/Z* > 20:1) bei jeweils vollständiger Umsetzung in fünf aufeinander folgenden Reaktionszyklen.

Die hohe Stabilität der NHC-Rutheniumkatalysatoren wie **4a** zeigt sich auch im Katalysator **161**, der an das stark hydrophile Polyacrylamidpolyethylenglycol (PEGA)-Harz gebunden ist. **161** katalysiert CM-Reaktionen (Selbstmetathesen) in Methanol oder Wasser, ohne dass das Lösungsmittel entgast oder unter Schutzgas gearbeitet werden muss.<sup>[141,142]</sup> Einfache Hydroxyalkene lassen sich in D<sub>2</sub>O (Schema 37) sehr gut umsetzen, saure oder elektronenarme Substrate führten jedoch zu schlechteren Ergebnissen.<sup>[141]</sup> Die Anwendung des hydrophilen PEGA-Trägers ist für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf entscheidend. In Kontroll-experimenten mit heterogenen Mischungen der Katalysatoren **3** oder **4a** in Wasser wurde anders als in Gegenwart von **161** keine Umsetzung beobachtet.<sup>[143]</sup> Unserer Auffassung nach weist dies darauf hin, dass die Reaktion vorwiegend zwischen den hydrophoben katalytisch aktiven Methylen-spezies und den Metathesesubstraten innerhalb der Poren des Harzes stattfindet (einer Region relativ hoher Präkatalysator-konzentration), und nicht im nucleophilen Volumenwasser, in dem die Metathesestufen relativ instabil sind.<sup>[142]</sup>

Hoveyda et al.<sup>[144]</sup> berichteten über die Immobilisierung des zu **4a** analogen, derivatisierten Komplexes **162** an porösem monolithischem Sol-Gel-Glas.<sup>[145]</sup> Es wurde ein physikalisch und chemisch äußerst stabiler Katalysator erhalten, der sich in RCM- und ROM-CM-Reaktionen mehrfach verwenden lässt. Die längere Reaktionszeit nach vier vollständigen RCM-Zyklen weist deutlich auf eine allmähliche Desaktivierung von **162** hin. Dennoch ergab ein und dasselbe Katalysatorpellet nach dem vierten Reaktionszyklus noch in vier weiteren Zyklen in einer etwas weniger anspruchsvollen ROM-CM von Norbornenen mit verschiedenen Olefinen jeweils vollständigen Umsatz.<sup>[146]</sup> Überdies waren die erhaltenen Produkte meist analytisch rein und konnten mithilfe einer Pasteur-Pipette einfach vom Katalysator abgetrennt werden. Die Leistungsfähigkeit dieses neuartigen und viel-



Schema 37. CM-Dimerisierung in Wasser.

seitigen Katalysators wurde anhand der Synthese kleiner Substanzbibliotheken durch unterschiedliche Metathesereaktionstypen belegt.

Mehrere Nachteile sind mit polymergebundenen Katalysatoren gewöhnlich verbunden: Häufig ist man auf die Verfügbarkeit geeigneter Trägerharze angewiesen, und die Entwicklung geeigneter Linker und deren Anbindung an den Träger kann zu einer komplizierten Katalysatorsynthese führen. Der wichtigste Punkt ist jedoch, dass Trägerkatalysatoren gewöhnlich weniger aktiv sind als die analogen homogenen Komplexe. Ein vielversprechender Lösungsansatz hierzu beruht auf der Anwendung einer Katalysatorfällungsstrategie, die den Einsatz von Rutheniumalkylenkomplexen vorsieht, die zum einen das Reaktionsprofil eines homogenen Katalysators aufweisen, zum anderen einfach abtrennbar und wiederzugewinnen sind. In einer ersten Studie wurde die Synthese des homogenen Katalysators **158** beschrieben, einer PEG-fixierten Variante von **1**, der nach Beendigung der Metathese mit Ether ausgefällt wurde.<sup>[147]</sup> In ähnlicher Weise gelang uns kürzlich die Herstellung des Katalysators **163** (Abbildung 17) aus einfachen Edukten durch stufenweise

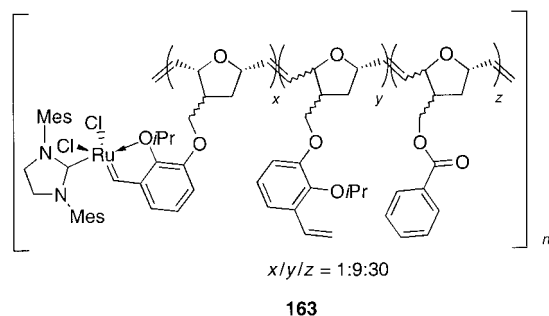


Abbildung 17. Durch ROMP zugänglicher Katalysator **163**.

ROMP- und CM-Reaktionen im Eintopfverfahren.<sup>[148]</sup> Der so erhaltene homogene Katalysator (maximal 1 Mol-%) ist hochaktiv in einer ganzen Reihe von Umsetzungen, einschließlich ROM-CM-Reaktionen, und lässt sich durch Zugabe von Ether oder Hexan aus der Reaktionsmischung ausfällen und anschließend wiederverwenden. Die Produkte aus Metathesereaktionen mit diesem Katalysator weisen auch bislang unerreichte niedrige Rutheniumrestgehalte auf. Leider war **163** wegen der Anwesenheit innerer Olefingruppen in der Polymerhauptkette in CM-Reaktionen nicht sonderlich aktiv. Da **163** hauptsächlich durch Metathesereaktionen hergestellt wird, ist man nicht auf die kommerzielle Verfügbarkeit von Harzen angewiesen, und die Synthese des Polymers und seine Beladung erfolgen in einem Vorgang. Weitere Vorzüge von **163** sind die stark ausgeprägte „Selbstgenerierung“, die einfache Analyse des Alkyliengehalts durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und die Eignung für Strukturmodifikationen an der Katalysatoreinheit oder der Polymerhauptkette, womit ausgezeichnete Voraussetzungen für eine vielfältige Feinjustierung gegeben sind.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten fünf Jahren ist die Kreuzmetathese zunehmend aus dem Schatten der RCM und der ROMP getreten und hat sich mittlerweile einen festen Platz als eine leistungsfähige und milde Methode zur C-C-Verknüpfung gesichert. Zu verdanken ist dies in weiten Teilen dem Aufkommen hoch aktiver Rutheniumalkylenkatalysatoren mit NHC-Liganden, mit denen die Umsetzung bislang ungeeigneter Substrate in hohen Chemo- und Regioselektivitäten gelingt. In den Fällen, in denen elektronische oder sterische Effekte unwirksam sind, lassen sich hohe Selektivitäten durch Verwendung von Homodimeren eines CM-Partners erhalten, ein Befund, der von großer Bedeutung für die präparative Anwendung der CM ist. Mit der zunehmenden Zahl an Publikationen zu Kreuzmetathesen werden die sterischen und elektronischen Faktoren (sowie in einigen Fällen die Rolle der Chelatbildung), die die resultierende Chemo- und insbesondere die Stereoselektivität bestimmen, immer besser verstanden. Gewiss besteht noch ein großer Forschungsbedarf, und viele Phänomene sind bislang nicht zweifelsfrei geklärt: Dennoch darf zu Recht behauptet werden, dass die Zeiten, in denen die CM als unselektive und ineffiziente Reaktion galt, vorbei sind. Die Vielzahl an Arbeiten über die Anwendung dieser Reaktion in allen Bereichen der Organischen Chemie trägt dem Rechnung – und ein Ende des Booms ist nicht abzusehen!

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung unserer Arbeiten. S.J.C. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Forschungssstipendium.

Eingegangen am 9. September 2002 [A556]

- [1] Neuere Übersichten zur Olefinmetathese: 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) R. Roy, S. K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, 519–529; d) A. J. Philips, A. D. Abell, *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 75–90; e) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388; f) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; g) K. J. Ivin, *J. Mol. Catal. A* **1998**, *133*, 1–16; h) *Alkene Metathesis in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Fürstner), Springer, Berlin, **1998**; i) M. L. Randall, M. L. Snapper, *J. Mol. Catal. A* **1998**, *133*, 29–40; j) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2055.
- [2] Erster Vorschlag des derzeit gültigen Mechanismus: J. L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161–176.
- [3] a) E. R. Freitas, C. R. Gum, *Chem. Eng. Prog.* **1979**, *75*, 73–76; b) Shell International Chemical Company, *SHOP—Linear Alpha Olefins*, **1982** (Company publication).
- [4] Phillips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process* **1967**, *46*, 232.
- [5] S. E. Gibson, S. P. Keen, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 155–181.
- [6] M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 133–154.
- [7] W. E. Crowe, Z. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10998–10999.
- [8] W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5162–5163.



- [9] W. E. Crowe, D. R. Goldberg, Z. J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2117–2120.
- [10] S. Blechert, O. Brümmer, A. Rückert, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441–446.
- [11] S. Blechert, M. Schuster, J. Pernerstorfer, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2111–2112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1979–1980.
- [12] S. Blechert, M. Schuster, N. Lucas, *Chem. Commun.* **1997**, 823–824.
- [13] S. E. Gibson, V. C. Gibson, S. P. Keen, *Chem. Commun.* **1997**, 1107–1108.
- [14] S. E. Gibson, S. C. G. Biagini, S. P. Keen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2485–2500.
- [15] S. Blechert, M. Schuster, J. Pernerstorfer, *Chem. Commun.* **1997**, 1949–1950.
- [16] R. H. Grubbs, H. E. Blackwell, D. J. O'Leary, R. A. Washenfelder, K. Miura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1091–1094.
- [17] R. H. Grubbs, H. E. Blackwell, A. K. Chatterjee, D. J. O'Leary, R. A. Washenfelder, D. A. Busmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58–71.
- [18] R. H. Grubbs, D. J. O'Leary, H. E. Blackwell, R. A. Washenfelder, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7427–7430.
- [19] Übertragung dieser Methode auf Eintopf-CM-Allylborierungen: S. D. Goldberg, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 835–838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 807–810.
- [20] Weiterführende Informationen zur Rolle von Methyliden- und Alkyliden-Zwischenstufen des Katalysators **6** in der Olefinmetathese: R. H. Grubbs, M. Ulman, *Organometallics* **1998**, 17, 2484–2489.
- [21] O. M. Blanco, L. Castedo, *Synlett* **1999**, 557–558.
- [22] B. Liu, S. K. Das, R. Roy, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2723–2726.
- [23] H. Seshadri, C. J. Lovely, *Org. Lett.* **2000**, 2, 327–330.
- [24] Ein Beispiel einer CM-Umsetzung mit Vinylferrocen und Katalysator **5**: T. Yashuda, T. Iyoda, T. Kawai, *Chem. Lett.* **2001**, 812–813.
- [25] R. Roy, S. K. Das, R. Dominique, M. C. Trono, F. Hernandez-Mateo, F. Santoyo-Gonzalez, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 565–571.
- [26] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956.
- [27] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168–8179.
- [28] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9973–9976.
- [29] A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1751–1753.
- [30] A. K. Chatterjee, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1939–1942.
- [31] S. J. Spessard, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1943–1946.
- [32] A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783–3784.
- [33] Fälschlicherweise<sup>[32]</sup> wurde zunächst eine E/Z-Selektivität mit Acrolein von ca. 1:1 angegeben.
- [34] A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3304–3306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3171–3174.
- [35] J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3153–3155.
- [36] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11312–11313.
- [37] T.-L. Choi, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1317–1319; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1277–1279.
- [38] S. Gessler, S. Randl, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 430–432.
- [39] J. Cossy, S. BouzBouz, A. H. Hoveyda, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 327–332.
- [40] S. Imhof, S. Randl, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2001**, 1692–1693.
- [41] M. Cavazzini, F. Montanari, G. Pozzi, S. Quici, *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 183, zit. Lit.
- [42] T. Itoh, K. Mitsukura, N. Ishida, K. Uneyama, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1431–1434.
- [43] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *Synlett* **2001**, 1034–1037.
- [44] M. Lera, C. J. Hayes, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2765–2768.
- [45] N. Batoux, R. Benhaddou-Zerrouki, P. Bressolier, R. Granet, G. Laumount, A.-M. Aubertin, P. Krausz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1491–1493.
- [46] K. Grela, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6425–6428.
- [47] S. Randl, S. Blechert, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [48] Beispiele mit RCM-Reaktionen: a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943; b) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803; c) G. C. Fu, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7324–7325.
- [49] a) J. P. A. Harrity, D. S. La, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2343–2351; b) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791–799.
- [50] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1451–1454.
- [51] a) F. C. Engelhardt, M. J. Schmitt, R. E. Taylor, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2209–2212; b) F. C. Engelhardt, M. J. Schmitt, H. Yuan, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2964–2969.
- [52] a) A. B. Smith III, S. A. Kozmin, C. M. Adams, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4984–4985; b) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 990–991; c) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5925–5937.
- [53] A. Fürstner, O. Thiel, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2001**, 3, 449–451.
- [54] Ein Beispiel mit Vinylsilacyclobutanen: S. E. Denmark, Z. Wang, *Synthesis* **2000**, 999–1003.
- [55] C. Pietraszuk, B. Marciniak, H. Fischer, *Organometallics* **2000**, 19, 913–917.
- [56] Von Vinyltrialkylsilanen abgeleitete Metallacyclobutanzwischenstufen unterliegen in viel stärkerem Maße einem Metatheseabbruch durch  $\beta$ -Silyliminierung als die von Vinyltrialkoxysilanen abgeleiteten Zwischenstufen: C. Pietraszuk, H. Fischer, *Chem. Commun.* **2000**, 2463–2464; C. Pietraszuk, H. Fischer, *Organometallics* **2001**, 20, 4641–4646.
- [57] C. Pietraszuk, H. Fischer, M. Kujawa, B. Marciniak, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1175–1178.
- [58] B. Marciniak, M. Kujawa, C. Pietraszuk, *New J. Chem.* **2000**, 24, 671–675.
- [59] M. Kujawa-Welten, C. Pietraszuk, B. Marciniak, *Organometallics* **2002**, 21, 840–845.
- [60] M. Ahmed, T. Arnault, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, K. Flack, P. A. Procopiou, *Org. Lett.* **2000**, 2, 551–553.
- [61] M. Jorgensen, P. Hadwiger, R. Madsen, A. E. Stutz, T. M. Wrodnigg, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 565–588.
- [62] R. Dominique, B. Liu, S. K. Das, R. Roy, *Synthesis* **2000**, 862–868.
- [63] Z. Gan, R. Roy, *Tetrahedron* **2000**, 56, 1423–1428.
- [64] B. Liu, R. Roy, *Chem. Commun.* **2002**, 594–595.
- [65] A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Marra, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2380–2388.
- [66] C. A. Verbicky, C. K. Zercher, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8723–8727.
- [67] A. G. M. Barrett, K. Kasdorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11030–11037.
- [68] a) J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, *Synlett* **2001**, 1578–1580; b) J. Cossy, C. Willis, V. Bellosta, S. BouzBouz, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1982–1992.
- [69] H. Oguri, S. Y. Sasaki, T. Oishi, M. Hiram, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5405–5408.
- [70] F. E. McDonald, X. Wei, *Org. Lett.* **2002**, 4, 593–595.

- [71] A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiou, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7893–7907.
- [72] J. A. Smulik, S. T. Diver, F. Pan, J. O. Liu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2051–2054.
- [73] D. Forget-Champagne, M. Mondon, N. Fonteneau, J.-P. Gesson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7229–7231.
- [74] M. M. Vasbinder, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6240–6242.
- [75] S. T. Diver, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5106–5109.
- [76] K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski, R. Endermann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3824–3843.
- [77] Erste Arbeiten über Ru-katalysierte Norbornen- und Oxanorbornen-ROM-CM: a) M. F. Schneider, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 479–481; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 411–413; b) M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 257–259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 257–258.
- [78] a) M. L. Randall, J. A. Tallarico, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9610–9611; b) M. L. Snapper, J. A. Tallarico, M. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1478–1479; c) J. A. Tallarico, P. J. Bonitatebus, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7157–7158.
- [79] O. Arjona, A. G. Csäky, J. Plumet, *Synthesis* **2000**, 857–861; siehe auch Lit. [11].
- [80] O. Arjona, A. G. Csäky, M. C. Murcia, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9739–9741.
- [81] O. Arjona, A. G. Csäky, M. C. Murcia, J. Plumet, M. B. Mula, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 627, 105–108.
- [82] G. D. Cuny, J. Cao, A. Sidhu, J. R. Hauske, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8169–8178.
- [83] R. Stragies, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 169–170.
- [84] Eine neuere Anwendung dieser Strategie: O. Arjona, A. G. Csäky, M. C. Murcia, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9777–9779.
- [85] a) D. S. La, J. G. Ford, E. S. Sattely, P. J. Bonitatebus, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11603–11604; b) D. S. La, E. S. Sattely, J. G. Ford, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7767–7778.
- [86] Kurze Übersicht zur asymmetrischen Olefinmetathese: A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 945–950.
- [87] J. B. Alexander, D. S. La, D. R. Cefalo, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4041–4042.
- [88] Der Katalysator **113** wurde auch für asymmetrische ROM-RCM-Reaktionen eingesetzt: G. S. Weatherhead, J. G. Ford, E. J. Alexanian, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1828–1829.
- [89] J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4954–4955.
- [90] E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887–3897.
- [91] H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 832–834; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 794–796.
- [92] H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2509–2511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2403–2405.
- [93] M. Ulman, T. R. Belderrain, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4689–4692.
- [94] S. Randl, S. J. Connon, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2001**, 1796–1797.
- [95] C. W. Lee, T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3224–3225.
- [96] J. P. Morgan, C. Morrill, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2002**, 4, 67–70.
- [97] Ein Beispiel einer ROM-CM mit Carbinrutheniumhydridkomplexen: W. Stüer, J. Wolf, H. Werner, P. Schwab, M. Schult, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3603–3605; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3421–3423.
- [98] Ein ähnliches Beispiel (siehe oben) mit wasserlöslichen Vinyliden- und Allenylidenkomplexen: M. Saoud, A. Romero, M. Peruzzini, *Organometallics* **2000**, 19, 4005–4007.
- [99] D. L. Wright, L. C. Usher, M. Estrella-Jimenez, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4275–4277.
- [100] Der erste Bericht über eine En-In-Metathese: T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737–738.
- [101] R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2628–2630; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2518–2520.
- [102] S. Randl, N. Lucas, S. J. Connon, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 631–633. Das E/Z-Verhältnis wurde hier versehentlich vertauscht.
- [103] A. Rückert, D. Eisele, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5245–5247.
- [104] A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12388–12389.
- [105] Eine durch **6** katalysierte En-In-Metathese mit Ethylen wurde kürzlich bei Naturstoffsynthesen eingesetzt: a) M. Mori, K. Tonogaki, N. Nishiguchi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 224–226; b) S. Rodríguez-Conesa, P. Candal, C. Jiménez, J. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6699–6702.
- [106] A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8155–8167.
- [107] J. A. Smulik, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1788–1792.
- [108] S. C. Schürer, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1999**, 1203–1204.
- [109] Die Butadiene aus diesen Umsetzungen können auch für Ni-katalysierte [4+4]-Cycloadditionen verwendet werden: siehe Lit. [102].
- [110] S. C. Schürer, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1877–1880.
- [111] G. Zheng, A. Graham, M. Shibata, J. R. Missert, A. R. Oseroff, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8709–8716.
- [112] G. Zheng, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *Chem. Commun.* **1999**, 2469–2470.
- [113] S. Kotha, S. Halder, E. Brahmachary, T. Ganesh, *Synlett* **2000**, 853–855.
- [114] R. Stragies, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1998**, 237–238.
- [115] J. A. Smulik, S. T. Diver, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2271–2274.
- [116] K. Tonogaki, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2235–2238.
- [117] R. Stragies, U. Voigtmann, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5465–5468.
- [118] J. A. Smulik, S. T. Diver, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 171–174.
- [119] J. A. Smulik, A. J. Giessert, S. T. Diver, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 209–211.
- [120] G. Spagnol, M.-P. Heck, S. P. Nolan, C. Mioskowski, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1767–1770.
- [121] H. Katayama, H. Urushima, T. Nishioka, C. Wada, M. Nagao, F. Ozawa, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4687–4689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4513–4515.
- [122] M. Schuster, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2295–2298.
- [123] S. C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1999**, 1879–1882.
- [124] A. G. M. Barrett, S. M. Cramp, R. S. Roberts, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1083–1086.
- [125] J. Cao, G. D. Cuny, J. R. Hauske, *Mol. Diversity* **1998**, 3, 173–179.
- [126] G. D. Cuny, J. Cao, J. R. Hauske, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5237–5240.
- [127] R. B. Andrade, O. J. Plante, L. G. Melean, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1811–1814.
- [128] L. G. Melean, W.-C. Haase, P. H. Seeberger, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4329–4333.



- [129] Ein frühes Beispiel einer Abspaltung vom Trägerharz durch RCM: J.-U. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348–350.
- [130] Ein Beispiel einer RCM-vermittelten Abspaltung bei der Synthese von Kohlenhydraten: L. Knerr, R. R. Schmidt, *Synlett* **1999**, 11, 1802–1804.
- [131] Q. Tang, J. R. Wareing, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1399–1401.
- [132] H. E. Blackwell, P. A. Clemons, S. A. Schreiber, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1185–1188.
- [133] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 497, 195–200.
- [134] M. Ahmed, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, S. M. Cramp, P. A. Procopiou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8657–8662.
- [135] M. Ahmed, T. Arnould, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, P. A. Procopiou, *Synlett* **2000**, 1007–1009.
- [136] a) L. Jafarpour, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4075–4078; b) L. Jafarpour, M.-P. Heck, C. Baylon, H. M. Lee, C. Mioskowski, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 671–679.
- [137] Der Komplex **155** ist die immobilisierte Form von **1**, dem ersten aktiven NHC-Katalysator. Weiterführende Informationen zur Entwicklung dieses Katalysatorsystems: a) L. Ackermann, A. Fürstner, T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4787–4790; b) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674–2678; c) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247–2250.
- [138] S. C. Schürer, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4062–4065; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3898–3901.
- [139] J. Dowden, J. Savović, *Chem. Commun.* **2001**, 37–38.
- [140] S. Randl, N. Buschmann, S. J. Connon, S. Blechert, *Synlett* **2001**, 1547–1550.
- [141] S. J. Connon, S. Blechert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1873–1876.
- [142] Grubbs et al. entwickelten wasserlösliche Katalysatoren, die lebende ROMP- und RCM-Reaktionen in Wasser und Methanol ermöglichen (die Komplexe waren nicht CM-aktiv): a) B. Mohr, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1996**, 15, 4317–4325; b) D. M. Lynn, B. Mohr, L. M. Henling, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6601–6609; c) D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1627–1628; d) T. A. Kirkland, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9904–9909.
- [143] Der Katalysator **4a** ist in Methanol löslich und führt bei CM-Reaktionen in diesem Lösungsmittel zu ähnlichen Ergebnissen wie **161**<sup>[141]</sup> – ein weiteres Beispiel für die einander ergänzenden Eigenschaften von **4a** und dem in Methanol unlöslichen Standardkatalysator **3**.
- [144] J. S. Kingsbury, S. B. Garber, J. M. Giftos, B. L. Gray, M. M. Okamoto, R. A. Farrer, J. T. Fourkas, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4381–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4251–4256.
- [145] Ein Bericht über die Immobilisierung eines Ruthenium-Metathesekatalysators an monolithischem Material durch ROM-CM: M. Mayr, B. Mayr, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3957–3960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3839–3842.
- [146] Ein trägerfixierter Molybdänkatalysator für asymmetrische ROM-CM-Reaktionen mit allerdings mäßiger Wiederverwendungsfähigkeit wurde kürzlich entwickelt: K. C. Hultsch, J. A. Jernelius, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 609–613; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 589–593.
- [147] Q. Yao, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4060–4062; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3896–3898.
- [148] S. J. Connon, A. M. Dunne, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3989–3993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3835–3838.