

# Selektiver Aufbau achtgliedriger Carbocyclen durch Ringschlussmetathese acyclischer Vorstufen

Antoine Michaut und Jean Rodriguez\*

## Stichwörter:

Achtringssysteme · Cyclische Verbindungen · Dominoreaktionen · Ringschlussmetathese · Synthesemethoden

Professor Peter Vollhardt

zum 60. Geburtstag gewidmet

**B**ei der Synthese von Cyclooctanoiden kam es in jüngster Zeit zu bemerkenswerten Fortschritten dank der Entwicklung von hochspezifisch wirkenden Reagentien und der Entdeckung neuartiger Reaktionen. Trotzdem bleibt der direkte Aufbau achtgliedriger Carbocyclen aus acyclischen Vorstufen eine Herausforderung, da entropische und enthalpische Faktoren für die Bildung von Ringen dieser Größe nachteilig sind. Dieser Kurzaufsatz beschreibt die Anwendung der Ringschlussmetathese (RCM) als eine neue Methode zur Synthese von Cyclooctanoiden.

## 1. Einleitung

Achtgliedrige carbocyclische Ringe kommen in der Natur zwar längst nicht so häufig vor wie z.B. sechsgliedrige oder kleinere Ringe, sind in terrestrischen Pflanzen, maritimen Organismen und Pilzen aber doch recht weit verbreitet.<sup>[1]</sup> Aus theoretischer und präparativer Sicht gibt es daher ein beträchtliches Interesse an achtgliedrigen Ringsystemen.<sup>[2,3]</sup> Sowohl experimentelle Strukturstudien wie auch theoretische Arbeiten befassten sich unter anderem mit speziellen Aspekten der Ringkonformation und Ringspannung sowie mit transannularen Wechselwirkungen, um Einblick in das Reaktionsverhalten achtgliedriger Ringe zu erhalten.<sup>[4,5]</sup> Da sich bewährte Methoden zum Aufbau kleinerer Ringe nicht ohne Weiteres auf Cyclooctanoide übertragen lassen, ist die effiziente Synthese solcher Systeme lange Zeit eine Herausforderung gewesen. Problematisch beim direkten Aufbau von carbocyclischen achtgliedrigen Ringen aus acyclischen Vorstufen sind die hohe Ringspannung und transannulare Wechselwirkungen, die ungünstige enthalpische und entropische Beiträge beisteuern. Ein echter Durchbruch gelang

kürzlich dank der Entwicklung hochspezifisch wirkender Reagentien und neuartiger Synthesestrategien. Ein Großteil der zugrundeliegenden Chemie ist in zwei Übersichtsartikeln von 1992<sup>[6]</sup> und 1997<sup>[7]</sup> beschrieben worden,

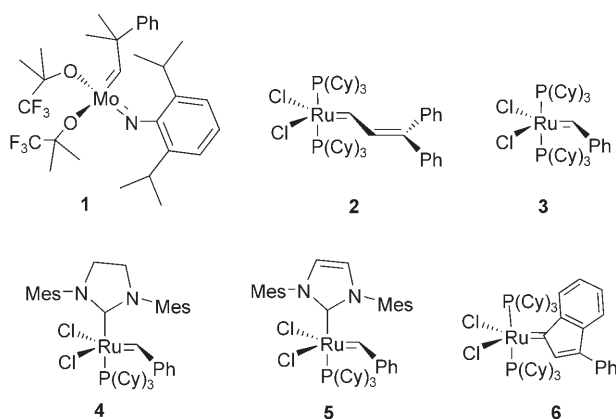
und auch die Chemie achtgliedriger Heterocyclen wurde zusammengefasst.<sup>[8,9]</sup>

Dieser Kurzaufsatz beschreibt die Anwendung der Ringschlussmetathese (RCM) als eine neue Methode zur Synthese von Cyclooctanoiden. Einige spezielle Beispiele werden in einem exzellenten, allgemeinen Übersichtsartikel von Yet<sup>[10]</sup> zur metallvermittelten Synthese von Ringen mittlerer Größe sowie in einem interessanten Highlight von Maier<sup>[11]</sup> über die Anwendung der RCM zur Bildung von Ringsystemen mit sieben bis zehn Atomen präsentiert. In diesem Kurzaufsatz berichten wir über die direkte Bildung carbocyclischer achtgliedriger Ringe aus funktionalisierten acyclischen Dienen und Eninen. Die direkte Bildung erfolgt unter Metathesebedingungen entweder mit dem Schrock-Molybdäncarben **1** oder den Grubbs-Rutheniumcarbenen **2–6** als Katalysatoren (Schema 1).<sup>[12–18]</sup> Besondere Aufmerksamkeit gilt den Parametern, die die Cyclisierung beeinflussen. Diesbezüglich sollen einige allgemeine Trends aufgezeigt werden, z.B. über die Art des Substituenten, sterische und konformative Einflüsse, Art des Katalysators und Reaktionsbedingungen. Der Kurzaufsatz schließt mit einer kurzen Zusammenfassung einiger aktueller Beispiele für den Aufbau von achtgliedrigen Ringen durch RCM.

## 2. Anellierte achtgliedrige Ringe

Seit Beginn der 90er Jahre erweist sich die RCM als die wichtigste und vielseitigste Methode für die selektive Bildung von cyclischen Verbindungen,<sup>[19]</sup> einschließlich fünf- und sie-

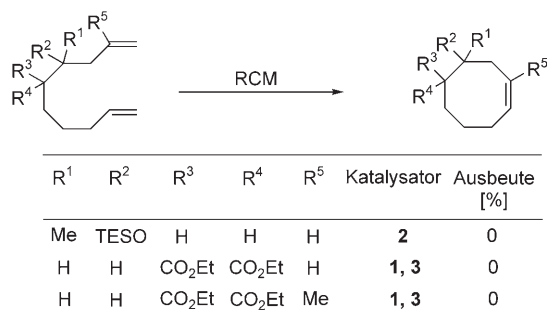
[\*] Dr. A. Michaut, Prof. J. Rodriguez  
Université Paul Cézanne (Aix-Marseille III)  
UMR-CNRS-6178-SYMBIO  
Equipe RéSo, Réactivité en Synthèse Organique  
Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme  
boîte D12, 13397 Marseille cedex 20 (Frankreich)  
Fax: (+33) 4-9128-8841  
E-Mail: jean.rodriguez@univ-u-3 mrs.fr



**Schema 1.** Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, Cy = Cyclohexyl.

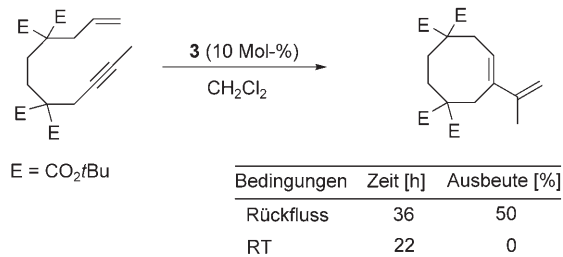
bengliedrigen<sup>[20–24]</sup> Ringen und komplexen Makrocyclen.<sup>[20,25–27]</sup> Bereits 1995 untersuchten Grubbs und Mitarbeiter die Anwendung der RCM in der als schwierig geltenden Synthese von Cyclooctanoiden.<sup>[28]</sup> Es wurde gefunden, dass selbst bei großer Verdünnung keine direkte Cyclisierung von einfachen acyclischen Dienen mit dem Katalysator **2** stattfindet und stattdessen nur dimere Produkte durch intermolekulare Metathese gebildet werden (Schema 2). Weder mit dem Katalysator **1** noch **3** gingen selbst geminal disubstituierte Substrate<sup>[29]</sup> eine RCM zu achtegliedrigen Ringen ein.<sup>[30]</sup>

Über ähnliche Schwierigkeiten berichteten später Mori und Mitarbeiter<sup>[31]</sup> beim Versuch, eine Enin-RCM zur Bildung achtegliedriger Ringe mit einer synthetisch wertvollen



**Schema 2.** TES = Triethylsilyl.

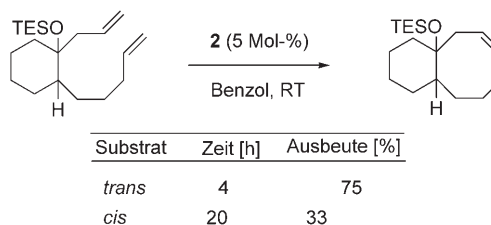
1,3-Dien-Einheit anzuwenden (Schema 3). Selbst mit zwei quartären Kohlenstoffatomen im acyclischen Substrat (zur Erzeugung eines geminalen Substituenteneffekts)<sup>[29]</sup> gelang nach 36 h nur eine unvollständige Umwandlung in Gegenwart



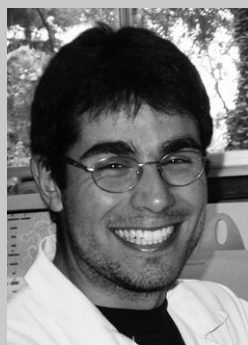
**Schema 3.**

von 10 Mol-% des Katalysators **3** in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Zusammen mit dem Ausgangsmaterial (45 %) entstand das erwartete cyclische Produkt mit einer Ausbeute von 50 %. Bei Raumtemperatur wurde nach 22 h keinerlei Umsetzung beobachtet.

Für eine erfolgreiche Cyclisierung erwies es sich in der Folge als entscheidend, konformativ eingeschränkte Substrate zu verwenden, die bereits einen Ring aufweisen, sodass bicyclische Produkte mit anellierten Ringen entstehen. Trotzdem blieben einige Reaktionen hinsichtlich Katalysatorbeladung und Reaktionsbedingungen eine Herausforderung. Ein anschauliches Beispiel für die RCM eines cyclischen Substrats ist die in Schema 4 gezeigte Umsetzung eines 1,2-*trans*-disubstituierten Cyclohexans, bei dem die beiden Doppelbindungen offenbar in direkte Nachbarschaft gezwungen sind, sodass das erwartete Bicyclo[6.4.0]dodecen mit einer



**Schema 4.**



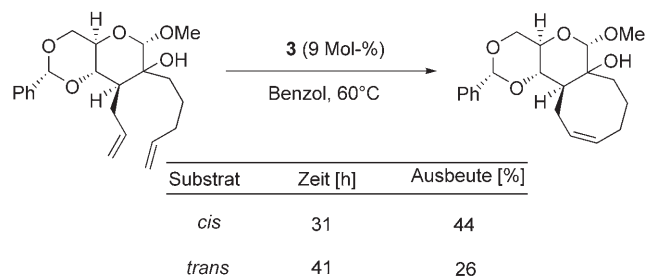
Antoine Michaut wurde am 27. Juli 1979 in Reims, Frankreich, geboren. Nach dem Chemiestudium an der Universität Paul Cézanne in Marseille und zwei Lehrgängen am Forschungslaboratorium für Pflanzenschutz bei Syngenta in Basel begann er 2002 seine Promotion bei Prof. Jean Rodriguez, ebenfalls an der Universität Paul Cézanne (Abschluss 2005). Zurzeit ist er Forscher und Tutor in der gleichen Arbeitsgruppe. Seine Forschungsinteressen gelten Metathesereaktionen und der Entwicklung von Dominoreaktionen von 1,3-Dicarbonylverbindungen.



Jean Rodriguez wurde am 25. Juni 1958 in Cieza, Spanien, geboren, wuchs aber mit seiner Familie in Frankreich auf. Nach dem Chemiestudium an der Universität Paul Cézanne in Marseille promovierte er 1987 als CNRS-Student unter der Anleitung von Prof. B. Waegell und Prof. P. Brun. 1992 folgte die Habilitation, ebenfalls in Marseille, wo er gegenwärtig eine Professur innehat und Direktor des UMR-CNRS-6178-SYMBIO ist. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von Domino- und Mehrkomponentenreaktionen und deren Anwendung in der stereoselektiven Synthese. 1998 erhielt er den Acros-Preis in Organischer Chemie der französischen chemischen Gesellschaft.

Ausbeute von 75 % bereitwillig gebildet wird.<sup>[28]</sup> Demgegenüber lieferte das *cis*-Isomer eine geringere Ausbeute an Ringschlussprodukt neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial und größeren Mengen an Nebenprodukten.

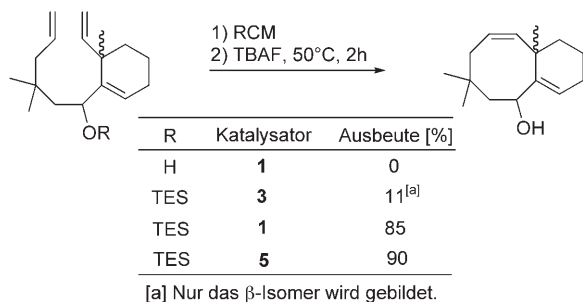
Mit einem Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid als Ringkomponente<sup>[32]</sup> konnten sowohl das *cis*- als auch das *trans*-konfigurierte 5-Hydroxy-1,9-dien in Schema 5 in ungeschützter Form



Schema 5.

mit ähnlichen Ausbeuten in Gegenwart von 9 Mol-% des Katalysators **3** in siedendem Benzol bei Reaktionszeiten von 31 und 41 h cyclisiert werden. Mehr als konformative Einschränkungen spielt in diesem Fall vermutlich die Gegenwart des ungeschützten tertiären Alkohols eine entscheidende Rolle für die Reaktion.<sup>[33–36]</sup>

Die RCM konformativ eingeschränkter Substrate wurde zum Aufbau des B,C-Ringsystems des Taxols aus geeignet funktionalisierten Cyclohexenderivaten angewendet (Schema 6). Die Cyclohexene trugen als 1,2-Substituenten einen

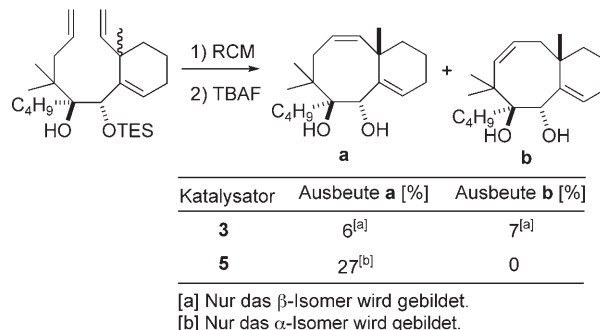


Schema 6.

Vinylrest in einer sterisch gehinderten Neopentylposition und eine flexible Hexenylkette.<sup>[37]</sup> Anhand einfacher Modellsysteme, die keiner spezifischen konformativen Einschränkung unterliegen, konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass das Vorliegen einer freien, ungeschützten OH-Funktion die Cyclisierung inhibiert. Die hohe Enthalpiebarriere konnte jedoch durch Verwendung des geschützten Triethylsilyl ethers überwunden werden. Bei dieser Umsetzung sind die Schrock- und Nolan-Grubbs-Carbene **1** und **5** dem Katalysator **3** weit überlegen (Ausbeuten von 85 bzw. 90 % nach Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)).

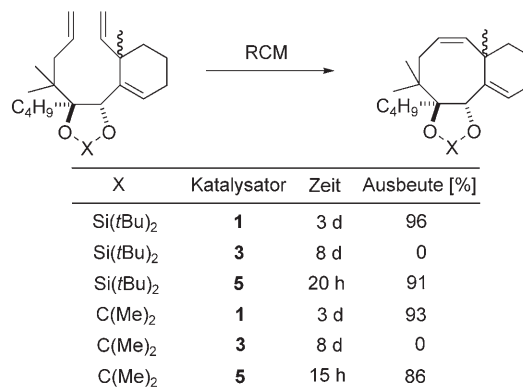
Die Situation wird bei komplexeren Vorstufen schwieriger. Neben konkurrierenden Isomerisierungen der Olefine<sup>[38]</sup> kann die sterische Hinderung des neopentylischen Vinylsub-

stituenten die Reaktion beeinträchtigen. Im Falle des monosilylierten 1,2-Diols erwies sich nur ein Isomer als reaktiv, und desilylierte cyclisierte Produkte wurden nach einer Reaktionszeit von acht Tagen in niedriger Ausbeute erhalten, wenn 10 Mol-% der Katalysatoren **3** oder **5** eingesetzt wurden. Als Nebenprodukte entstanden Cyclooctene, bei denen eine der Doppelbindung gewandert war (Schema 7).



Schema 7.

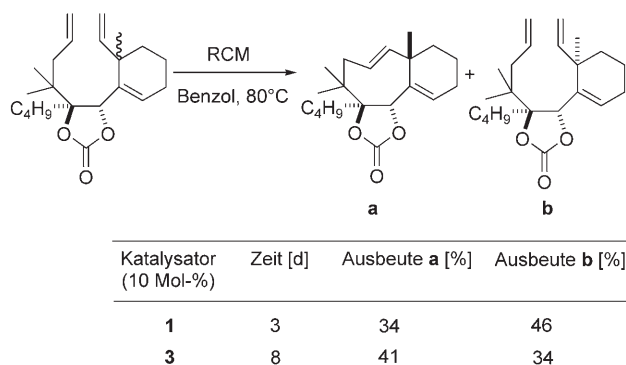
Dagegen reagieren beide Stereoisomere glatt, wenn cyclische Schutzgruppen wie Silylen- oder Acetonidgruppen an der Diolgruppe eingeführt werden (Schema 8). Die erwartete



Schema 8.

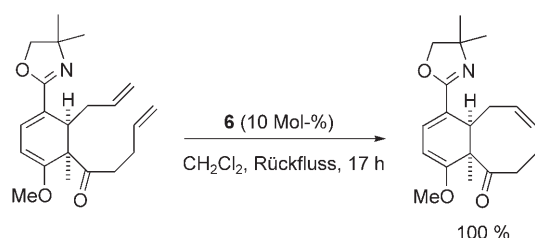
ten Bicyclo[6.4.0]dodecene wurden in sehr guter Ausbeute mit dem Molybdän-carben **1** oder dem Ruthenium-carben **5** erhalten. Wahrscheinlich ermöglicht die cyclische Schutzgruppe eine Konformationskontrolle der RCM, indem sie die beiden Doppelbindungen in einen für die Cyclisierung geeigneten Abstand bringt.

Gänzlich unerwartet ist, dass im Fall des cyclischen Carbonats erneut nur ein Diastereomer mit den Katalysatoren **1** und **3** reagiert. Hierbei kommt es zur selektiven Bildung von *trans*-Cycloocten mit einer Ausbeute von 34 bis 41 % je nach Katalysator (Schema 9).<sup>[39]</sup> Eine mögliche Erklärung ist, dass die Reaktion unter diesen Bedingungen das thermodynamische Gleichgewicht nicht vollständig erreicht. Aus der selektiven Bildung des *cis*-Cyclooctens bei der Metathese in Gegenwart von Titanisopropoxid<sup>[40]</sup> wurde geschlossen, dass eine spezifische Komplexierung des Katalysators an den Carbonylrest auftritt.



Schema 9.

Mit dem Katalysator **6** gelang kürzlich die quantitative Bildung eines funktionalisierten Bicyclo[6.4.0]dodecens durch Umsetzung des monocyclischen ungesättigten Ketons in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei einer Reaktionszeit von 17 h (Schema 10).<sup>[41]</sup> Auch wenn in diesem Fall die beiden olefi-

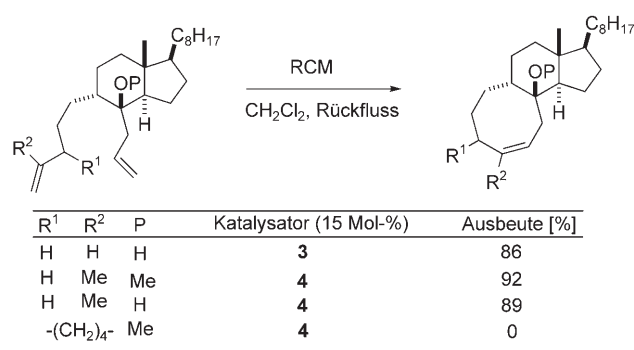


Schema 10.

nischen Reste in einer scheinbar ungünstigen 1,2-*cis*-Anordnung zueinander stehen,<sup>[28]</sup> ermöglicht die intracyclische 1,3-Dien-Einheit, dass die endständigen Doppelbindungen in eine für die RCM günstige Anordnung gebracht werden.

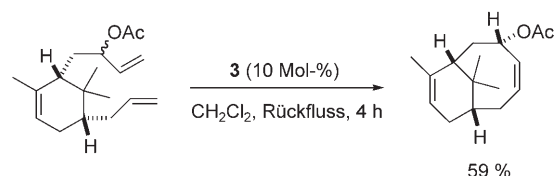
Die Synthese komplexer polycyclischer Gerüste, einschließlich des Aufbaus von Achtringen durch RCM, ist bisher wenig erforscht. Von großer Bedeutung sind wegberaubende Arbeiten von Granja und Mitarbeitern.<sup>[42, 43]</sup> In einer Studie über carbocyclische Analoga des Übergangszustandes bei der Isomerisierung des Prävitamins D<sub>3</sub> zum Vitamin D<sub>3</sub> schlugen die Autoren vor, tri- und tetracyclische Systeme mit einem 6-8-6-Kern durch direkte RCM von 1,2-*cis*-difunktionalisierten Cyclohexanderivaten aufzubauen (Schema 11). Diese Konfiguration ist zwar ungünstiger als die 1,2-*trans*-Anordnung,<sup>[28]</sup> dennoch konnten mehrere Diene in Gegenwart von 15 Mol-% **3** oder **4** cyclisiert werden. Die erwarteten tricyclischen Komponenten entstanden in Ausbeuten zwischen 86 und 95 %, unabhängig davon, ob die tertiäre Hydroxygruppe frei oder geschützt war. Erwartungsgemäß erforderte ein geminal disubstituiertes terminales Olefin den reaktiveren Katalysator **4**. Die Einführung eines sperrigeren Substituenten an der Allylposition verlangsamte die Reaktion auf eine Reaktionszeit von sechs Tagen, während ein stereochemisch anspruchsvolles Cyclohexylderivat nicht zum entsprechenden tetracyclischen Produkt reagierte.

Auch 1,3-Cyclohexene wurden als mögliche Vorstufen zum Aufbau taxoider A,B-Ringfragmente untersucht. Die



Schema 11.

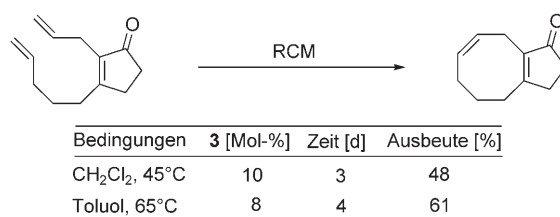
RCM von geeignet funktionalisierten Substraten wurde als Methode zur Bildung der in einigen Naturstoffen vorliegenden, zentralen verbrückten Bicyclo[5.3.1]undecen-Einheit beschrieben (Schema 12).<sup>[44]</sup> Aus sterischen Gründen gehen



Schema 12.

nur die optisch reinen Isomere, die zur natürlich vorkommenden Konfiguration führen, eine milde Cyclisierung ein und liefern in Gegenwart von 10 Mol-% des Carbens **3** nach 4 h in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> das Produkt in einer Ausbeute von 59 %.

Neben diesem effizienten Zugang zu 6-8-Systemen wurde auch eine allgemeine Strategie zum Aufbau von anellierten bicyclischen 5-8-Gerüsten in Ophiobolin- und Fusicoccinditerpenen aus funktionalisierten Cyclopentenonen entwickelt (Schema 13).<sup>[45]</sup> Das zentrale ungesättigte Keton fixiert of-

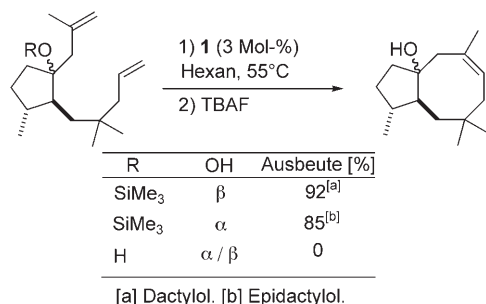


Schema 13.

fenbar die Orientierung der beiden ungesättigten Alkylketten und begünstigt so die Cyclisierung. Dennoch verläuft die Reaktion mit 8–10 Mol-% des Katalysators **3** unvollständig; so übersteigt die Ausbeute nach einer Reaktionszeit von drei Tagen in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Toluol gewöhnlich nicht 50 %.

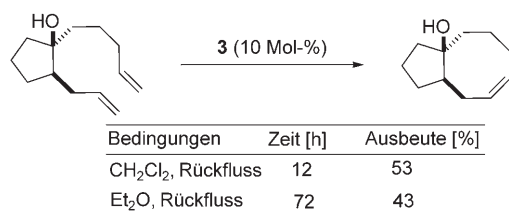
Die Methode fand einige sehr interessante Anwendungen, z. B. in der eleganten Totalsynthese von Dactylol und 3a-

Epidactylol aus zwei isomeren Cyclopentenolderivaten in nur sechs Synthesestufen (Schema 14).<sup>[46]</sup> Während sich der Grubbs-Katalysator **3** als nicht geeignet für diese Umsetzungen erwies, lieferten nur 3 Mol-% des Schrock-Molyb-



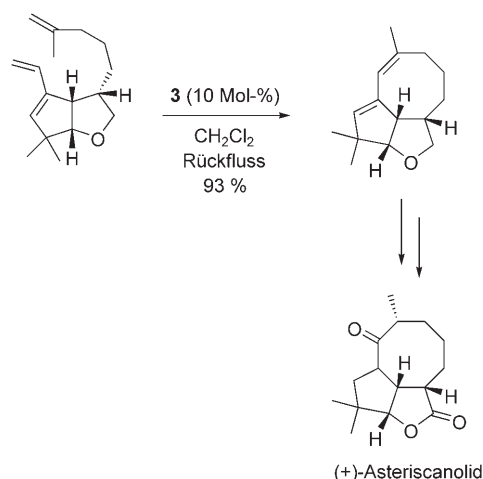
Schema 14.

dänkomplexes **1** in Hexan bei 55°C und einer Reaktionszeit von 3 h den Naturstoff Dactylol und sein Epimer nach Desilylierung mit TBAF in Ausbeuten von 92 bzw. 85 %. Obgleich berichtet wurde, dass solche Carbenkomplexe in Gegenwart freier, ungeschützter Hydroxygruppen als effiziente Metathesekatalysatoren wirken, schlägt die direkte Cyclisierung der Cyclopentenole fehl (quantitative Rückgewinnung des Ausgangsmaterials). Entgegen diesen Befunden wurde in einer nachfolgenden Untersuchung einer verwandten Modellreaktion gefunden,<sup>[47]</sup> dass eine tertiäre Hydroxygruppe mit dem Grubbs-Katalysator **3** kompatibel ist. Die Reaktion lieferte das erwartete Bicyclo[6.3.0]undecenol mit einer von den Reaktionsbedingungen abhängigen Ausbeute von 43 bis 53 % (Schema 15).



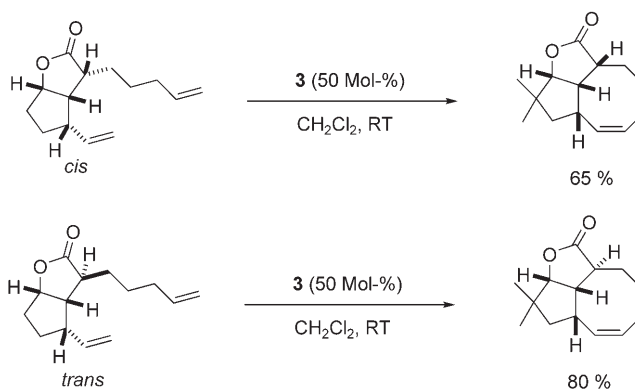
Schema 15.

Nachfolgend zu diesen wegweisenden Studien befassten sich die Arbeitsgruppen um Paquette<sup>[48]</sup> und Krafft<sup>[49–51]</sup> unabhängig voneinander mit der Synthese von Asteriscanolid, das eine verbrückende Butyrolactongruppe in einem zentralen [6.3.0]-carbocyclischen Gerüst enthält. Der erste Ansatz<sup>[48]</sup> ging von einem Oxabicyclo[3.3.0]octantrien als einer konformativ gehinderten Vorstufe aus (Schema 16). Damit gelang in Gegenwart von 10 Mol-% des Grubbs-Carbens **3** in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> die Synthese der erwarteten tricyclischen Zwischenstufe in einer Ausbeute von 93 %. Diese sehr effiziente Umwandlung verdeutlichte nicht nur die Bedeutung konformativer Effekte, sondern zeigte außerdem die hohe Reaktivität eines konjugierten Diens in Reaktionen mit einem geminal disubstituierten Olefin auf.



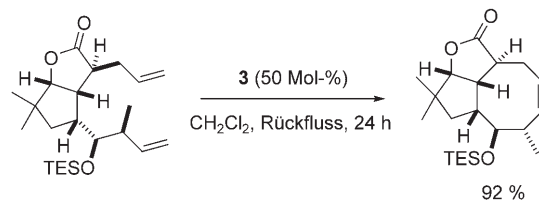
Schema 16.

Nach einem zweiten Ansatz<sup>[50]</sup> führt die direkte Cyclisierung einer einfachen all-*cis*-konfigurierten Oxabicyclo[3.3.0]octan-Modellverbindung mit 50 Mol-% des Carbens **3** zum erwarteten Tricyclus in einer Ausbeute von 65 % (Schema 17). Wichtiger noch war, dass die all-*trans*-Verbindung das



Schema 17.

entsprechende Epimer mit der Konfiguration des Naturstoffs in einer Ausbeute von 80 % lieferte.<sup>[49]</sup> Die vollständig funktionalisierte Vorstufe des tricyclischen Intermediats für die Totalsynthese wurde in einer ähnlich effizienten Reaktion in Gegenwart von 50 Mol-% des Carbens **3** cyclisiert (Schema 18). Trotz der anspruchsvollen experimentellen Bedingungen, vor allem der hohen Katalysatorbeladungen von bis zu 60 Mol-% und der relativ langen Reaktionszeiten (8 h bis

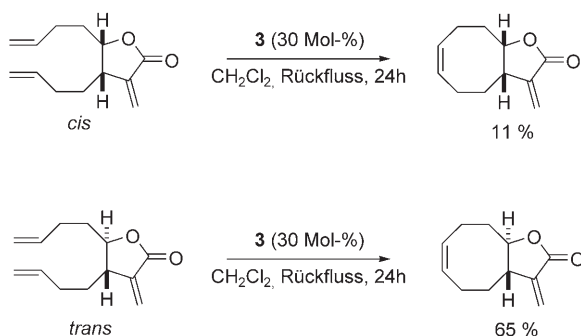


Schema 18.



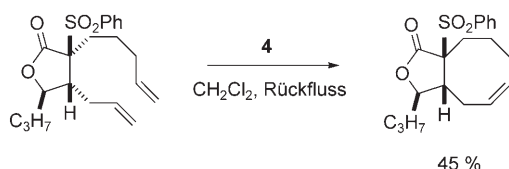
3 d), wurde diese RCM kürzlich als eine allgemeine Methode zur Synthese mittelgroßer Ringsysteme mit intramolekularem Brückenkopf vorgeschlagen.<sup>[51]</sup> Die guten Ergebnisse dieser Cyclisierungen wurden erneut damit erklärt, dass das Oxabicyclo[3.3.0]octan als Templat fungiert und auf diese Weise die reagierenden Molekülgruppen konformativ einschränkt.

Einfachere, monocyclische Butyrolactone wurden als Vorstufen zum Aufbau von anellierten Oxabicyclo[6.3.0]undecen-Gerüsten in siedendem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit 30 Mol-% des Carbens **3** verwendet (Schema 19).<sup>[52]</sup> Interessanterweise ergibt die Cyclisierung des 1,2-*cis*-Isomers das erwartete bicyclische Methylenlacton in nur 11 % Ausbeute (neben 39 % an zurückerhaltenem Ausgangsmaterial), während das 1,2-*trans*-Isomer das Lacton in 65 % Ausbeute liefert.



Schema 19.

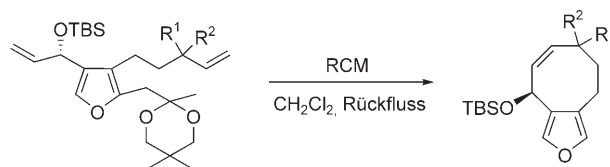
Kürzlich wurde die RCM von  $\gamma$ -Lactonen als eine allgemeine Route zu enantiomerenangereicherten anellierten  $\gamma$ -Lactonen vorgestellt, die mit mittelgroßen Ringen einschließlich Cycloocten  $\alpha,\beta$ -verknüpft sind (Schema 20).<sup>[53]</sup> Als



Schema 20.

Substrate wurden optisch aktive  $\alpha$ -Phenylsulfonyl- $\gamma$ -lactone verwendet, die zwei Olefinketten in 1,2-*cis*-Stellung tragen. Die glatte Cyclisierung zum Achtring erfolgt mit 10 Mol-% des Katalysators **4** in siedendem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei einer Reaktionszeit von 3 h. Das *cis*-verknüpfte bicyclische Sulfon entsteht in 45 % Ausbeute.

Ein weiteres Beispiel, bei dem eine RCM als Schlüsselschritt genutzt wurde, war die Totalsynthese der Teubrevine G und H durch Paquette und Mitarbeiter (Schema 21).<sup>[54]</sup> Der entscheidende Schritt dieser Totalsynthese ist der Aufbau eines C3-C4-disubstituierten Furanrings, der die sterische Fixierung bewirkt, die für eine effiziente Cyclisierung der beiden olefinischen Seitenarme erforderlich ist. Allerdings erwies sich die Ringschlussreaktion als problema-



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Katalysator	Ausbeute [%]
OH	H	<b>3</b> (30-35 Mol-%)	0 <sup>[a]</sup>
OH	H	<b>4</b> (8 Mol-%)	88
OTES	H	<b>3</b> (30-35 Mol-%)	53
=O		<b>3</b> (30-35 Mol-%)	35
=O		<b>4</b> (10 Mol-%)	90

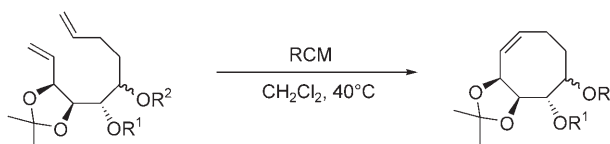
[a] Isomerisierung zum ungesättigten Keton.

Schema 21.

tisch, wenn der Allylalkohol in Schema 21 ( $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ), sein geschützter Triethylsilylether ( $\text{R}^1 = \text{OTES}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) oder das ungesättigte Keton mit dem Katalysator **3** umgesetzt wurden. Es wurden nur mittlere Ausbeuten (20–53 %) bei erhöhter Katalysatorbeladung (30–35 Mol-%) und langen Reaktionszeiten (3–7 d) erhalten. Bessere Reaktionsbedingungen wurden mit 8–10 Mol-% des Grubbs-Carbens **4** in siedendem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gefunden. Bei diesen Bedingungen werden sowohl der freie Allylalkohol als auch das ungesättigte Keton in guten Ausbeuten von 88 bzw. 90 % zur erwarteten bicyclischen Vorstufe des Naturstoffs umgesetzt.

### 3. Nichtanellierte Achtringe

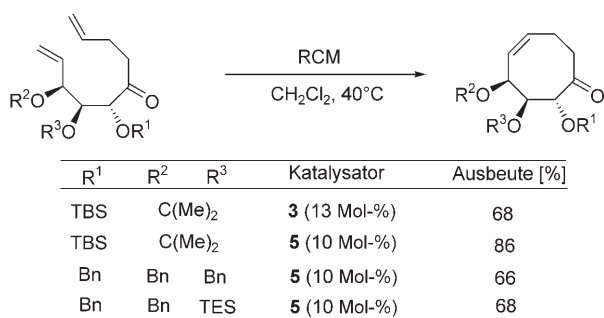
Der Aufbau von nichtanellierten Achtringen gilt als schwieriges Syntheseproblem, wobei ein wichtiger Durchbruch mit der Verwendung von Kohlenhydraten als Vorstufen gelang (Schemata 22 und 23). Der ursprüngliche Ansatz



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Katalysator <b>3</b> (Mol-%)	Ausbeute [%]
TBS	H	5	0
TBS	Ac	5	94
Ac	Ac	7	93
C=O		5	96

Schema 22. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Ac = Acetyl.

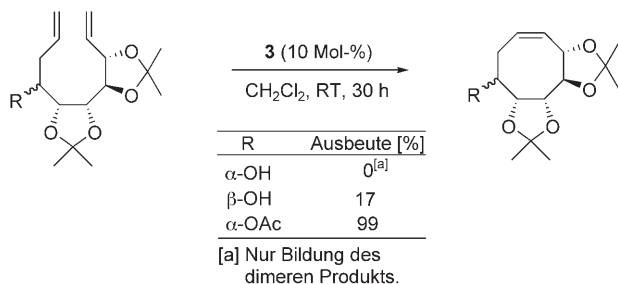
stammt von Hanna und Mitarbeitern und geht von Glucose als Startverbindung aus.<sup>[55,56]</sup> Die acyclischen olefinischen Vorstufen werden aus einem geschützten Zucker erzeugt und durch RCM in Gegenwart von 5 bis 13 Mol-% des Katalysators **3** oder **5** in siedendem Dichlormethan oder Benzol umgesetzt. Obwohl einige Beispiele bekannt sind, in denen Substrate mit allylischen Hydroxygruppen in einer RCM umgesetzt werden können,<sup>[33–36]</sup> verhindert in diesem Fall die



Schema 23. Bn = Benzyl.

Anwesenheit von nur einer freien Hydroxygruppe in der polyhydroxylierten Kette die Cyclisierung. Nach Einführung von Diacetat- oder Carbonatschutzgruppen (Schema 22) oder Oxidation zu den entsprechenden Ketonen (Schema 23) gelingt hingegen die glatte Umwandlung zu den hoch funktionalisierten und optisch reinen Cyclooctenen in guten Ausbeuten zwischen 66 und 96 %.

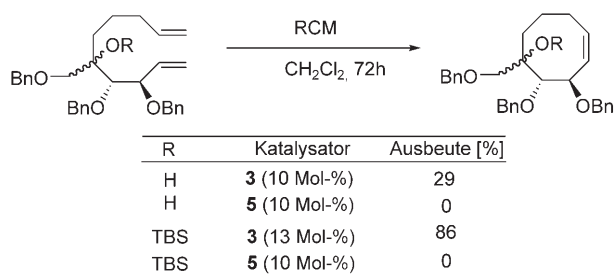
Bei einem ähnlichem Ansatz wurden enantiomerenreine acyclische olefinische Vorstufen aus D-Glucose erzeugt und in einer RCM in Gegenwart des Katalysators **3** cyclisiert (Schema 24).<sup>[57]</sup> Auch hier erwies sich die freie Hydroxy-



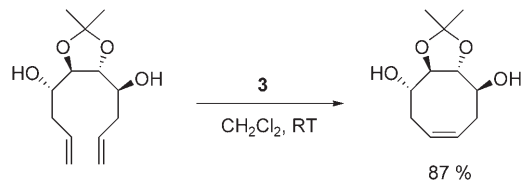
Schema 24.

gruppe in homoallylischer Position als problematisch. Außerdem zeigte sich, dass die absolute Konfiguration an dieser Position von entscheidender Bedeutung für den Reaktionsverlauf ist. Der *R*-konfigurierte homoallylische Alkohol ergibt lediglich dimeres Produkt in sehr geringer Ausbeute, und auch die Reaktion des *S*-Epimers verläuft nicht wesentlich besser (17 % Cyclooctenausbeute). Hingegen lieferte das *R*-konfigurierte Acetat unter den gleichen Reaktionsbedingungen das erwartete vollständig geschützte Pentahydroxycycloocten in nahezu quantitativer Ausbeute.

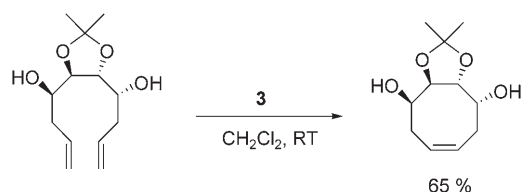
Auf ähnliche Weise wurden auch Metatheseporstufen aus D-Arabinose<sup>[58]</sup> und D-Mannitol<sup>[59]</sup> entwickelt und zu cyclooctanoiden Carbazuckeranaloga als Kohlenhydratmimetika umgesetzt (Schemata 25–28). Im Fall von D-Arabinose wird die Reaktion in Gegenwart von 10 Mol-% des Carbens **3** oder **5** erneut durch das Vorliegen einer freien Hydroxygruppe beeinträchtigt (Schema 25). Der entsprechende Silylether wurde dagegen erfolgreich in 86 % Ausbeute unter Verwendung von 13 Mol-% des Katalysators **3** bei 90 °C und einer Reaktionszeit von drei Tagen cyclisiert. In Unterschied dazu



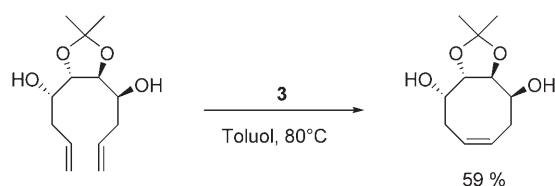
Schema 25.



Schema 26.



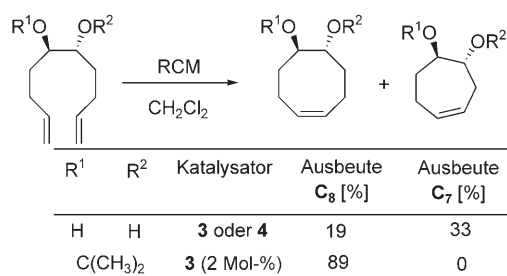
Schema 27.



Schema 28.

lässt sich ein isomeres, von D-Mannitol abgeleitetes Dien-acetonid auch dann glatt umsetzen, wenn im Substrat zwei freie homoallylische Hydroxygruppen vorhanden sind (Schema 26 und 27). Die Reaktion mit **3** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> führt bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 96 h zu den erwarteten octacyclischen Carbazuckern in Ausbeuten zwischen 65 und 87 %. Ein sehr ähnliches Ergebnis wurde bei der RCM einer acyclischen, von einem Weinsäurederivat abgeleiteten Vorstufe erhalten (Schema 28).<sup>[60]</sup>

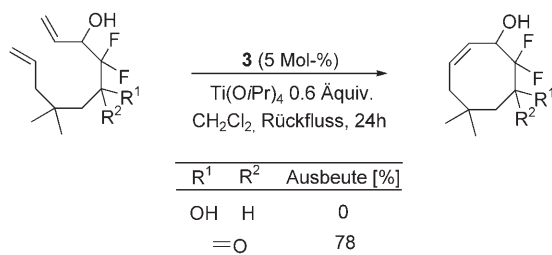
Bei Synthesen von *trans*-Cyclooctenen mit Sessel- und Twist-Konformation wurde kürzlich erneut auf die entscheidende Rolle der freien Hydroxygruppe in der RCM zu Achtringsystemen hingewiesen (Schema 29).<sup>[61]</sup> Die hoch enantiomerenangereicherte diolefinische Diolvorstufe wurde durch eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung erhalten und durch RCM bei Raumtemperatur in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Gegenwart von nur 2 Mol-% des Katalysators **3** oder **4** umgesetzt. Das erwartete Cyclooctendiol wurde zwar in einer Ausbeute von 19 % gebildet, das Hauptprodukt der Reaktion



Schema 29.

war aber das entsprechende Cyclohepten, das durch Verlust einer Methylengruppe nach Isomerisierung einer der beiden Doppelbindungen entsteht. Das geschützte Acetonid führt hingegen selektiv zum Octacyclus in 89 % Ausbeute.

Neben Kohlenhydraten wurden auch andere Verbindungen als Substrate zur Synthese von achthgliedrigen Ringen herangezogen. Ein interessantes Beispiel ist der schnelle Aufbau von Hydroxydifluorocyclooctenen (Schema 30).<sup>[62]</sup>

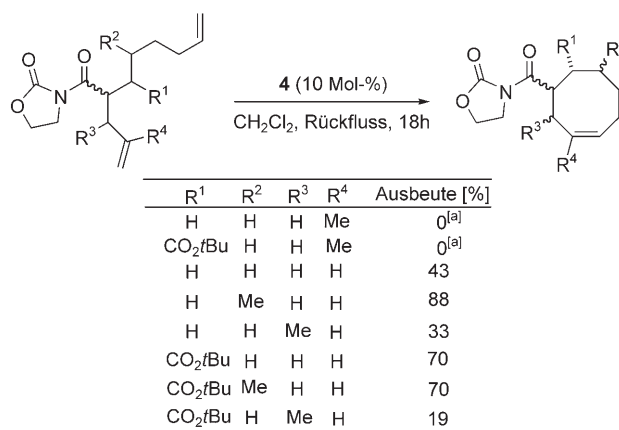


Schema 30.

Unter den Standardbedingungen der RCM mit **3** (siedendes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) sind weder das 1,3-Diol noch die entsprechenden Hydroxyketone reaktiv, sodass lediglich das Ausgangsmaterial zurückerhalten wird. Dagegen findet eine sehr effiziente Cyclisierung zum erwarteten Cyclooctenon statt, wenn Ti(OiPr)<sub>4</sub> als Kokatalysator eingesetzt wird.<sup>[40]</sup> Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die katalytisch aktive Carbenspezies durch Komplexbildung mit den polaren Gruppen des Substrats inhibiert wird.

Eine recht allgemeine Methode wurde beschrieben, die die RCM relativ einfacher Vorstufen ermöglicht. Hierbei werden ungesättigte Oxazolidinone in einer Tandemsequenz aus radikalischer Addition und Radikalabfang umgesetzt (Schema 31).<sup>[63]</sup> Die Cyclisierung mit 10 Mol-% des Carbens **4** in siedendem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verläuft je nach Substrat mehr oder weniger effizient. Unabhängig von der Art des Katalysators und den Reaktionsbedingungen gehen Substrate mit substituierter Doppelbindung (R<sup>4</sup> = Me) keine RCM ein. Mit anderen Substraten werden gewöhnlich glatte Umwandlungen zu den Cyclisierungsprodukten beobachtet, allerdings führt das Vorliegen eines allylischen Substituenten (R<sup>3</sup>) aufgrund sterischer Hinderung zu niedrigeren Ausbeuten.

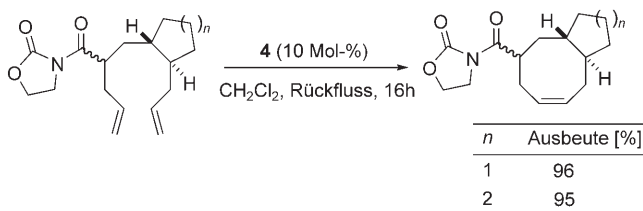
Interessanterweise liefert die Methode bei der Synthese von bicyclischen, anellierte 5-8- und 6-8-Derivaten bessere Ergebnisse. So verlaufen die Umsetzungen von 1,2-*trans*-disubstituierten Cyclopentanen oder Cyclohexanen mit Aus-



<sup>[a]</sup> Nur dimeres Produkt wird gebildet.

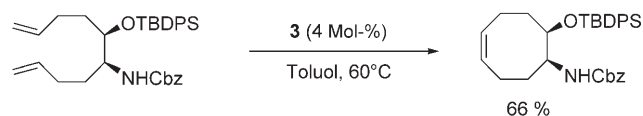
Schema 31.

beuten von 96 bzw. 95 % (Schema 32). Auch hier fixiert der bereits vorhandene Ring die Doppelbindungen in einer für die katalytische Umsetzung günstigen Anordnung.



Schema 32.

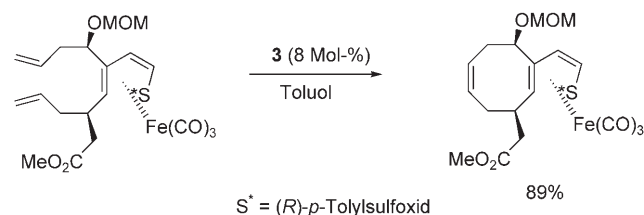
Kürzlich wurden chirale ungesättigte Cyanhydrine zur Synthese von diolefinischen Vorstufen beschrieben, die durch RCM in guten Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen in cyclische 1,2-Ethanolamine überführt wurden.<sup>[64]</sup> Zum Beispiel wurde ein einfaches 1,2-difunktioniertes Cycloocten in 68 % Ausbeute mit nur 4 Mol-% des Katalysators **3** hergestellt (Schema 33).


Schema 33. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl; Cbz = Benzyloxycarbonyl.

Es wurde vielfach darauf hingewiesen, dass die Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen ein wichtiger Parameter in der RCM ist.<sup>[22]</sup> Die Tatsache z. B., dass Rutheniumcarbene mit anderen metallischen Zentren in Cyclisierungsvorstufen kompatibel sind, wurde in der Synthese von großen<sup>[65–68]</sup> und mittleren Ringen<sup>[69,70]</sup> einschließlich Cyclooctenen genutzt. Ein interessantes Beispiel ist die Cyclisierung eines enantiomerenreinen  $\eta^4$ -(Sulfinyldien)eisentricarbonyl-Komplexes mit 8 Mol-% des Carbenkatalysators **3** in Toluol bei Raumtemperatur, die in guten Ausbeuten zum Cyclooctendienyl-

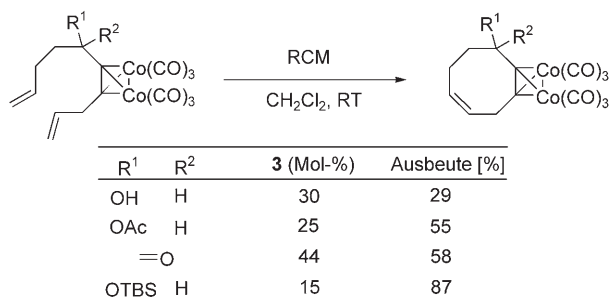


eisentricarbonyl-Komplex führt (Schema 34).<sup>[71]</sup> Es wird vermutet, dass der sperrige Eisentricarbonylrest die Konformation der Olefingruppen einschränkt und auf diese Weise die Cyclisierung unterstützt.



**Schema 34.** MOM = Methoxymethyl.

Kürzlich wurde über eine ähnliche allgemeine Methode zur Synthese von Cycloalkinen mittlerer Ringgröße durch RCM berichtet, bei der die als Vorstufen eingesetzten Diene mit zwei Tricarbonylcobalt-Resten funktionalisiert waren (Schema 35).<sup>[72]</sup> Mit dem Rutheniumkomplex **3** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$



**Schema 35.**

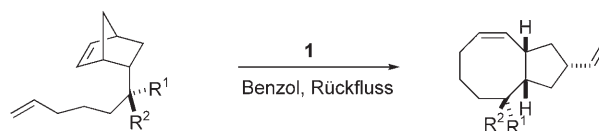
wurden die komplexierten Octacyclen bereits bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten (15–44 Mol-%) gebildet. Auch hier beeinträchtigt eine freie Hydroxygruppe im Substrat die Umsetzung, wogegen mit dem geschützten Acetat oder dem Keton bessere und mit dem geschützten *tert*-Butyldimethylsilylether sehr gute Ausbeuten erzielt wurden.

#### 4. Domino-Transformationen

Als Alternative zur direkten Cyclisierung von 1,9-Dienen führten Blechert und Stragies<sup>[73]</sup> eine Domino-Strategie ein, die eine Ringöffnungs-, Ringschluss- und Kreuzmetathese von funktionalisierten Norbornenen kombiniert (Schema 36 und 37). Die Synthese von anellierten bicyclischen Systemen wurde zuerst mit dem Rutheniumkomplex **3** in Gegenwart von Ethylen untersucht. Dieser Ansatz führte



**Schema 36.**

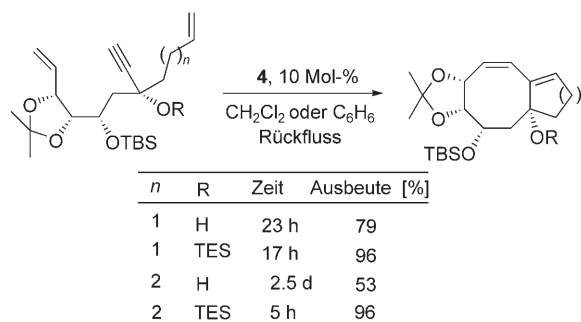


$R^1$	$R^2$	<b>1</b> (Mol-%)	Ausbeute [%]
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$		8	73
H	OTBS	5	83

**Schema 37.**

jedoch zur selektiven Ringöffnung des gespannten Bicyclo-[2.2.1]alkens und lieferte lediglich das 1,2,4-trisubstituierte Cyclopenten (Schema 36). Ein besseres Ergebnis wurde erzielt, wenn 5 Mol-% des Schrock-Carbens **1** in siedendem Benzol eingesetzt wurden. In diesem Fall lief der Dominoprozess vollständig ab, sodass die erwarteten Bicyclo-[6.3.0]undecene als einzige Diastereomere in 73 oder 83 % isoliert werden konnten (abhängig von der funktionellen Gruppe an der olefinischen Kette; Schema 37).

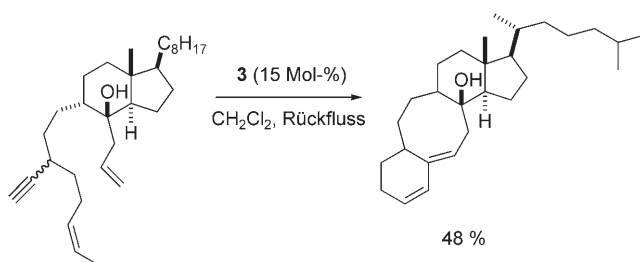
Funktionalisierte Enine sind ebenfalls vielversprechende Substrate in solchen Eintopfprozessen. So wurde eine elegante Dominoumsatzung eines vollständig geschützten polyoxygenierten Dienins als eine sehr effiziente und allgemeine Methode zur Synthese von polyoxygenierten bicyclischen Systemen mit einem Ring mittlerer Größe vorgeschlagen.<sup>[74]</sup> Die optisch reinen Dienine wurden ausgehend von (+)-Ribose erhalten und in einer RCM in siedendem Dichlormethan oder Benzol umgesetzt (Schema 38). Interessanterweise ist



**Schema 38.**

der gewünschte Tandemprozess nur mit 10 Mol-% des Katalysators **4** entweder in Verbindung mit freiem Alkohol oder den geschützten Triethylsilylethern wirksam. Unter diesen Bedingungen werden die erwarteten 5-8- und 6-8-Bicyclen in mittleren bis sehr guten Ausbeuten erhalten.

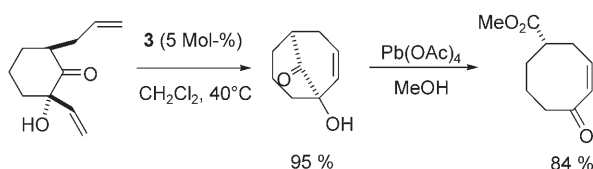
Zur Synthese von Vitamin-D3-Analoga wurde eine Domino-RCM eines funktionalisierten Dienins verwendet, um die direkte Bildung des 6-8-verknüpften bicyclischen Systems zu ermöglichen,<sup>[42]</sup> nachdem einfache RCM-Strategien zuvor gescheitert waren. Die Umsetzung, die mit 15 Mol-% des Grubbs-Katalysators **3** in siedendem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeführt wurde, war das erste Beispiel für die erfolgreichen Bildung eines [6.4.0]Bicyclus durch eine Domino-RCM (Schema 39).<sup>[43]</sup>



Schema 39.

## 5. Sonstige Umsetzungen

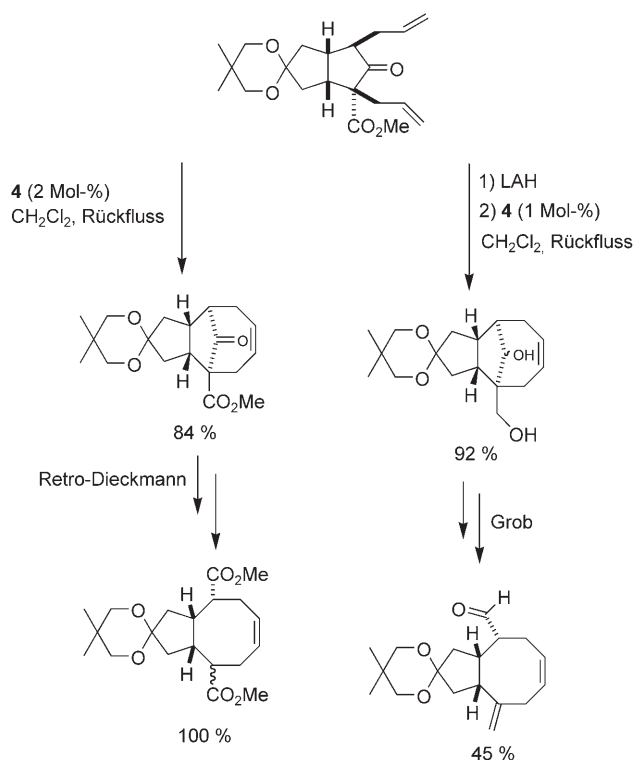
Zur Synthese von Achtringsystemen durch RCM wurden zwei indirekte Methoden vorgeschlagen, die sich von den oben beschriebenen Ansätzen unterscheiden.<sup>[75–77]</sup> Das Konzept beruht auf dem Aufbau temporärer Brückeneinheiten in geeignet funktionalisierten, verbrückten bicyclischen Derivaten mit anschließender selektiver Bindungsfragmentierung der gespannten Intermediate. Zum Beispiel berichteten Mascareñas und Mitarbeiter<sup>[78]</sup> über die selektive Bildung und Fragmentierung von Bicyclo[3.3.1]nonanonon mit einer Hydroxygruppe am Brückenkopf (Schema 40). Diese Inter-



Schema 40.

mediate wurden in sehr guter Ausbeute durch RCM eines  $\alpha$ -Vinyl- $\alpha'$ -allyl- (im Schema 40 gezeigt) oder  $\alpha$ -Vinyl- $\alpha'$ -propargylhydroxycyclohexanon mit nur 5 Mol-% des Grubbs-Carbens **3** erhalten. Eine nachfolgende  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -vermittelte Ringspaltung des Bicyclo[3.3.1]nonan-9-ons mit einer Hydroxygruppe am Brückenkopf lieferte die monocyclischen ungesättigten Ketone in guter Ausbeute.

Schließlich führten wir kürzlich eine stereoselektive RCM-Synthese von Bicyclo[4.2.1]nonan-Gerüsten ein, die mit einem Pentacyclus anelliert sind (Schema 41). Es handelt sich um eine neue, vielseitige Methode für den effizienten Aufbau funktionalisierter Cyclooctanoide in Naturstoffen.<sup>[79]</sup> Die erforderlichen zweifach ungesättigten Vorstufen wurden aus einem Dominoprozess erhalten, der eine chemo-, regio- und stereoselektive  $\alpha,\gamma$ -Difunktionalisierung eines bicyclischen  $\beta$ -Ketoesters umfasst. Diese entscheidende Umwandlung nutzt die spezifische Struktur des Ausgangsmaterials Bicyclo[3.3.0]octan, die eine sehr gute Kontrolle über die erforderliche 1,3-*cis*-Anordnung der beiden ungesättigten Ketten ermöglicht. Die RCM hängt stark vom Katalysatortyp ab. Mit dem Katalysator **3** wurden in siedendem Toluol nach 36 h und auch nach Zugabe von  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  zur Vermeidung von Katalysatordeaktivierung nur sehr niedrige bis mittlere Ausbeuten beobachtet.<sup>[40]</sup> Hingegen wurden mit nur 2 Mol-% des aktiveren Katalysators **4**<sup>[80]</sup> in siedendem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nach nur



Schema 41. LAH = Lithiumaluminiumhydrid.

3 h gute und reproduzierbare Ausbeuten von 77 bis 84 % erreicht (Schema 41). Auch in dieser Reaktion zeigt sich der günstige Einfluss einer freien Hydroxygruppe. So konnten der entsprechende Alkohol oder das 1,3-Diol mit nur 1 Mol-% des Katalysators **4** in siedendem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in 2–3 h mit sehr guten Ausbeuten cyclisiert werden. Die erhaltenen Bicyclo[4.2.1]nonane wurden entweder durch Retro-Dieckmann-Reaktion oder Grob-Ringspaltung der Brücke zu den funktionalisierten Cyclooctenen umgesetzt.

## 6. Zusammenfassung

Die hier dargestellten Studien, die den Zeitraum der letzten zehn Jahre abdecken, belegen eindeutig, dass die Ringschlussmetathese eine außerordentlich wirksame Methode für die anspruchsvolle Synthese funktionalisierter Octacyclen aus acyclischen Vorstufen ist. Auch wenn ein gänzlich allgemeingültiger Ansatz bislang nicht entwickelt werden konnte und die Reaktionsführung oft stark von der Art des Katalysators und des Substrats abhängt, lässt sich klar erkennen, dass die Synthese von Cyclooctenen durch RCM ein konformativ fixiertes Dien oder eine passend orientierte polare funktionelle Gruppe, die vermutlich als interner Ligand fungiert, benötigt. Unter der Voraussetzung, dass ein wirksamer sterischer Effekt (der stereoelektronische Faktoren einschließt) oder eine konformative Kontrolle in den zweifach ungesättigten 1,9-Dienvorstufen erreicht werden kann, erweist sich diese direkte Cyclisierungsmethode in der Synthese von monocyclischen und anellierten polycyclischen Systemen unter sehr milden experimentellen Bedingungen

als erfolgreich. Falls der direkte Ansatz nicht gelingt, kann auf indirekte Metathesen zurückgegriffen werden, zu denen elegante Tandemprozesse und selektive Ringbildungs-Ringfragmentierungs-Methoden gehören. Aufgrund des großen Interesses an Cyclooctanoiden und der anspruchsvollen Strukturen einiger wichtiger Zielverbindungen besteht kein Zweifel, dass bald weitere Anwendungen der RCM auf diesem Gebiet folgen werden.

*A.M. dankt dem Ministère de l'Education Nationale de la Recherche et de la Technologie für ein Promotionsstipendium. Wir danken Prof. J. M. Pons, University Paul Cézanne, für das Korrekturlesen des Manuskripts.*

Eingegangen am 28. Februar 2006

Online veröffentlicht am 31. Juli 2006

Übersetzt von Dr. Harald Schwarz, Leipzig

- [1] *Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 3* (Hrsg.: T. Oishi, Y. Ohtsuka, A. Rahman), **1989**, S. 73.
- [2] F. A. L. Anet, R. Anet, *Top. Curr. Chem.* **1974**, *45*, 169.
- [3] R. S. Glass, *Conformational Analysis of Medium Ring Heterocycles*, VCH, New York, **1988**.
- [4] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.
- [5] G. Haufe, G. Mann, *Chemistry of Alicyclic Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1989**.
- [6] N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757.
- [7] G. Mehta, V. Singh, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881.
- [8] A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
- [9] M. D. McReynolds, J. M. Dougherty, P. R. Hanson, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.
- [10] L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
- [11] M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073.
- [12] R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Di-Mare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- [13] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.
- [14] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- [15] J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.
- [16] M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247.
- [17] K. J. Harlow, A. F. Hill, J. D. E. T. Wilton-Ely, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 285.
- [18] A. Fürstner, O. Guth, A. Duffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811.
- [19] S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371.
- [20] A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285.
- [21] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
- [22] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- [23] A. Fürstner, *Actual. Chim.* **2003**, 57.
- [24] L. Hyldtoft, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444.
- [25] C. W. Lee, T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3224.
- [26] J. Prunet, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2932; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826.
- [27] J. Prunet, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3322.
- [28] S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108.
- [29] M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
- [30] T. Kirkland, A. , R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310.
- [31] M. Mori, T. Kitamura, Y. Sato, *Synthesis* **2001**, 654.
- [32] D. J. Holt, W. D. Barker, P. R. Jenkins, D. L. Davies, S. Garratt, J. Fawcett, D. Russell, R. S. Ghosh, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3298.
- [33] T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123.
- [34] L. Ackermann, D. El Tom, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195.
- [35] T. K. Maishal, D. K. Sinha-Mahapatra, K. Paranjape, A. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2263.
- [36] L. Caggiano, D. Castoldi, R. Beumer, P. Bayon, J. Telser, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7913.
- [37] D. Bourgeois, J. Mahuteau, A. Pancrazi, S. P. Nolan, J. Prunet, *Synthesis* **2000**, 869.
- [38] D. Bourgeois, A. Pancrazi, S. P. Nolan, J. Prunet, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643–644*, 247.
- [39] D. Bourgeois, A. Pancrazi, L. Ricard, J. Prunet, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 725.
- [40] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.
- [41] E. P. Kündig, A. Bellido, K. P. Kaliappan, A. R. Pape, S. Radix, *Synlett* **2003**, 2407.
- [42] E. M. Codesido, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1483.
- [43] E. M. Codesido, J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1651.
- [44] M. Wenz, D. Grossbach, M. Beitzel, S. Blechert, *Synthesis* **1999**, 607.
- [45] P. K. Ruprah, J.-P. Cros, J. E. Pease, W. G. Whittingham, J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3145.
- [46] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746.
- [47] S. D. Edwards, T. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4267.
- [48] L. A. Paquette, J. Tae, M. Arrington, A. H. Sadoun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2742.
- [49] M. E. Krafft, Y.-Y. Cheung, C. A. Juliano-Capucio, *Synthesis* **2000**, 1020.
- [50] M. E. Krafft, Y. Y. Cheung, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7443.
- [51] M. E. Krafft, Y. Y. Cheung, S. A. Kerrigan, K. A. Abboud, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 839.
- [52] L. A. Paquette, S. Nakatani, T. M. Zydowsky, S. D. Edmondson, L.-Q. Sun, R. Skerlj, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3244.
- [53] C. M. Rodriguez, J. L. Ravelo, V. S. Martin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4787.
- [54] L. A. Paquette, I. Efremov, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4492.
- [55] I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2651.
- [56] F.-D. Boyer, I. Hanna, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4094.
- [57] J. Marco-Contelles, E. de Opazo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705.
- [58] Y. Bleriot, A. Giroult, J.-M. Mallet, E. Rodriguez, P. Vogel, P. Sinay, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2553.
- [59] C. Gravier-Pelletier, O. Andriuzzi, Y. L. Merrer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 245.
- [60] J. McNulty, V. Grunner, J. Mao, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5609.
- [61] D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, A. J. P. White, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3123.
- [62] B. M. Kariuki, W. M. Owton, J. M. Percy, S. Pintat, C. A. Smith, N. S. Spencer, A. C. Thomas, M. Watson, *Chem. Commun.* **2002**, 228.
- [63] M. P. Sibi, M. Aasmul, H. Hasegawa, T. Subramanian, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2883.
- [64] A. M. C. H. van den Nieuwendijk, A. B. T. Ghisaidoobe, H. S. Overkleef, J. Brussee, A. van der Gen, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10385.
- [65] M. J. Marsella, H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1101.
- [66] P. L. Ng, J. N. Lambert, *Synlett* **1999**, 1749.



- [67] M. Weck, B. Mohr, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5463.
- [68] E. B. Bauer, J. Ruwwe, F. A. Hampel, S. Szafert, J. A. Gladysz, J. M. Martin-Alvarez, T. B. Peters, J. C. Bohling, T. Lis, *Chem. Commun.* **2000**, 2261.
- [69] J. Renaud, S. G. Ouellet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11836.
- [70] E. Licandro, S. Maiorana, B. Vandoni, D. Perdicchia, P. Paravindino, C. Baldoli, *Synlett* **2001**, 757.
- [71] R. S. Paley, L. A. Estroff, J.-M. Gauguier, D. K. Hunt, R. C. Newlin, *Org. Lett.* **2000**, 2, 365.
- [72] D. G. J. Young, J. A. Burlison, U. Peters, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3494.
- [73] R. Stragies, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 169.
- [74] F.-D. Boyer, I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3095.
- [75] T. Lavoisier-Gallo, E. Charonnet, J. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 900.
- [76] T. Lavoisier-Gallo, E. Charonnet, J.-M. Pons, M. Rajzman, R. Faure, J. Rodriguez, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1056.
- [77] C. Simon, J.-F. Peyronel, F. Clerc, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3359.
- [78] J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascarenas, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2923.
- [79] A. Michaut, S. Miranda-Garcia, J.-C. Menéndez, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3075.
- [80] J. A. Love, M. S. Sanford, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10103.



# Durchblick

mit Wiley-VCH Lehrbüchern



ISBN-10: 3527-31579-9  
 ISBN-13: 9783-527-31579-6  
 September 2006 ca. 1100 S. Gebunden  
 ca. € 65,- /SFr 104,-

**PETER W. ATKINS und LORETTA JONES**  
**Chemie – einfach alles**  
 2., völlig neu überarbeitete Aufl.

Die zweite Auflage knüpft nahtlos an den Erfolg ihres Vorgängers an: Für die Vermittlung des gesamten Basiswissens in der Chemie ist dieser Titel einfach ein Allrounder. Mit Recht kann man dieses Werk als drei Lehrbücher in einem bezeichnen, das die Allgemeine und Anorganische, Organische und Physikalische Chemie abdeckt. Ausgehend von der Organisation der Atome werden die komplexeren Eigenschaften und Wechselwirkungen der Materie entwickelt. Die Darstellung von Thermodynamik und Gleichgewichten legt die Grundlage für das Verständnis der Gleichgewichtskonstante und für die Kinetik chemischer Reaktionen. Der Lernstoff ist didaktisch geschickt mit vielen exzellenten Farbbildern illustriert, so dass Studierende, Professoren und Naturwissenschaftler aller Fächer mit diesem Buch ein fundiertes Chemiewissen erwerben oder auffrischen können.

**Wiley-VCH** • Postfach 10 11 61  
 D-69451 Weinheim  
 Tel. +49 (0) 62 01-606-400

Fax +49 (0) 62 01-606-184  
 E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)  
[www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)


**WILEY-VCH**