

Makrocyclisierung durch Ringschlussmetathese bei der Totalsynthese von Naturstoffen: Reaktionsbedingungen und Grenzen

Ana Gradillas und Javier Pérez-Castells*

Stichwörter:

Bioaktivität · Makrocyclen · Metathese · Naturstoffe · Syntheseplanung

Der Aufbau von Makrocyclen durch Ringschlussmetathese (RCM) ist oft eine Schlüsselstufe bei der Synthese von Naturstoffen mit großen Ringen. Diese Reaktion bietet sich an wegen ihrer hohen Toleranz für funktionelle Gruppen sowie der Möglichkeit zu nachfolgenden Umwandlungen. Dabei ist die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen für den Erfolg der Synthese entscheidend. Im folgenden Aufsatz fassen wir Arbeiten zusammen, die sich mit der Entwicklung effizienter RCM-Reaktionen im Rahmen der Totalsynthese makrocyclischer Naturstoffe befassen. Dies soll helfen, bei zukünftigen Synthesen die zeitraubende Phase der Optimierung der Reaktionsbedingungen zu reduzieren.

1. Einleitung

Die Metathesereaktion zieht schon seit langem große Aufmerksamkeit auf sich.^[1] Die Ringschlussmetathese (RCM) von Alkenen ermöglicht die Synthese von 5- oder 6-gliedrigen Ringen bis hin zu Makrocyclen. Auch die Reaktion mit Alkinen, die Ringschlussalkinmetathese (RCAM), ist bei der Synthese großer Ringe von Bedeutung. Der Erfolg von Metathesereaktionen mit Metallcarbenen war der Entwicklung stabiler und leicht handhabbarer Katalysatoren zu verdanken.

Fast ein Drittel der gegenwärtigen Wirkstoffe sowie ihrer Derivate und Nachahmungsprodukte sind Naturstoffe. Makrocyclen sind insbesondere in Tumortheraeutika, Antibiotika und Antimykotika enthalten. Die Totalsynthese wird verwendet, um die Struktur dieser Wirkstoffe zu verifizieren, und ermöglicht zudem die Entwicklung von Derivaten mit modulierten biologischen Aktivitäten oder pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Synthese von Makrocyclen ist meist

aufwändig; so konkurriert die (oft entscheidende) intramolekulare Makrocyclisierung z. B. mit intermolekularen Prozessen, die zur Polymerisation führen. Einige klassische Synthesestrategien sind Makrolactonisierung, Makrolactamisierung und Makroaldolisierung. Seit einigen Jahren sind organometallische Reaktionen zu diesen Strategien hinzugekommen, und die

Metathese wurde zur gefragtesten Methode für die Synthese großer Ringe. Die RCM hat den Vorteil der hohen Kompatibilität mit funktionellen Gruppen; so entstehen Doppelbindungen, die in andere funktionelle Gruppen umgewandelt werden können und im Allgemeinen nicht in nachfolgenden Synthesestufen angegriffen werden. Nachteile sind die fehlende Kontrolle der Konfiguration der gebildeten Doppelbindung sowie die erforderliche Suche nach adäquaten Reaktionsbedingungen zur Maximierung der Ausbeute und Minimierung der Nebenprodukte.

Zentrales Thema dieses Kurzaufsatzes wird die Totalsynthese von natürlichen Makrocyclen mittels Dien- und Diin-Metathese sein.^[2] Wir fassen die Reaktionsbedingungen für die Synthese natürlicher und bioaktiver Makrocyclen zusammen, um auf diese Weise eine Hilfestellung bei der Planung zukünftiger Synthesen zu geben. Bei diesen Reaktionen ist die Wahl des Katalysators, des Lösungsmittels, der Temperatur, der Konzentration und der Reaktionszeit entscheidend. Wir haben diese Information nach Naturstofffamilien geordnet, was den Vergleich der Reaktionsbedingungen für Komponenten mit ähnlichen Strukturen ermöglicht.

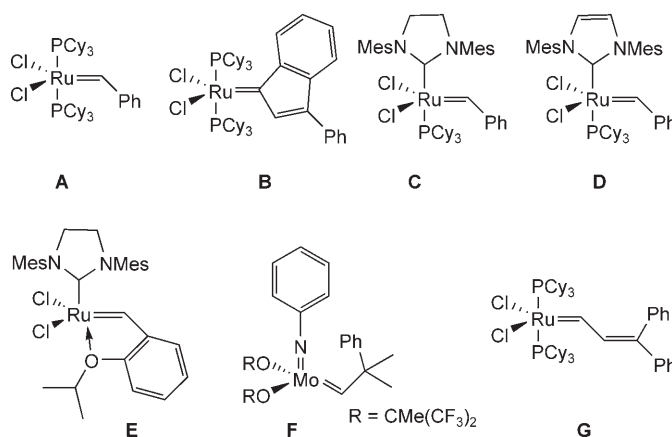
2. Reaktionsbedingungen in der RCM

Metathesereaktionen werden von einer Vielzahl von Parametern beeinflusst, weshalb es keine allgemeinen Bedin-

[*] Dr. A. Gradillas, Prof. J. Pérez-Castells
Departamento de Química
Facultad de Farmacia
Universidad San Pablo-CEU
Urb. Montepríncipe, 28668 Boadilla del Monte, Madrid (Spanien)
Fax: (+34) 91-351-0475
E-Mail: jpercas@ceu.es

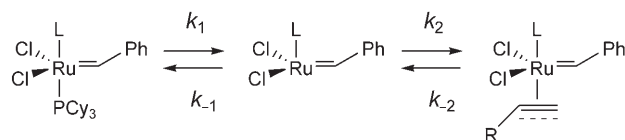
ungen gibt, die den Erfolg einer solchen Reaktion garantieren.^[3]

Die Katalysatoren **A–E** und **G** entstammen drei Generationen von Ruthenium-Katalysatoren, **F** ist der Molybdän-Schrock-Katalysator. Von diesen ist **A** der preiswerteste Ka-



talysator; er ist allerdings thermisch instabil und reagiert im Allgemeinen nicht mit substituierten Olefinen. Einige Derivate dieses Komplexes der ersten Generation, zum Beispiel **B**, verbessern die Kinetik der Startreaktion.^[4] Die Katalysatoren zweiter Ordnung **C** und **D** liefern ebenso wie der Hoveyda-Grubbs-Katalysator **E** bei substituierten Olefinen bessere Ergebnisse. Eine Modifizierung von **E** durch Substitution am aromatischen Ring führt zu einer neuen Familie von Katalysatoren dritter Ordnung.^[5] Die Komplexe **C–E** können einfach aus dem kommerziellen Katalysator **A** hergestellt werden. Die Molybdän-Spezies **F** ist hoch reaktiv, aber empfindlich gegen Wasser, Sauerstoff und einige funktionelle Gruppen.

Der Mechanismus der RCM ist gut untersucht: Er beginnt mit der Abspaltung eines Phosphinrestes und der Bildung eines 14e[−]-Intermediats (Schema 1). Die Bildung dieses ungewöhnlichen, ungesättigten Komplexes wurde durch kinetische Untersuchungen nachgewiesen.^[6] Die erhöhte Aktivität der Katalysatoren zweiter Ordnung ist nicht einer Zunahme der Geschwindigkeit der Phosphin-Abdissoziation zuzuschreiben, sondern dem besseren Verhältnis der Geschwindigkeitskonstante k_2 der Koordination von Olefinen zur Ge-

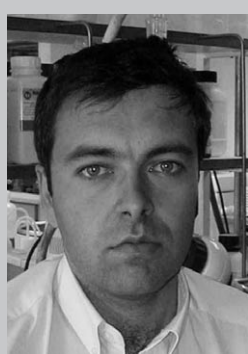


Schema 1. Anfangsschritte der RCM.

schwindigkeitskonstanten k_{-1} der Wiederkoordination von Phosphin. Im nächsten Schritt wird ein Ruthenacyclobutan gebildet, aus dem ein neues Carben entsteht. Die Reaktion dieser Spezies mit der jeweils anderen Mehrfachbindung liefert dann das Endprodukt sowie ein Methylen-carben, das als eine weniger stabile Zwischenstufe in vielen Metathesereaktionen erachtet wird.^[7] Es gibt einige Untersuchungen, die auf unterschiedliche Reaktionsmechanismen bei den unterschiedlichen Katalysator-Generationen hindeuten. Auch bei der Enin-Reaktion gibt es noch immer einige unklare Punkte.^[8]

Die thermische Stabilität spielt eine entscheidende Rolle für die Lebensdauer der Spezies und für die Umsatzzahl.^[3] So ist **C** noch nach einer Stunde bei 100 °C in [D₈]Toluol stabil, wogegen sich **A** unter diesen Bedingungen zu 75 % zersetzt. Die Stabilität von **C** beruht auf der Wirkung des NHC-Liganden (NHC = N-heterocyclisches Carben). **E** ist ebenfalls thermisch stabil und hält einer Chromatographie in Kieselgel stand. Damit kann **E** gereinigt, zurückgewonnen und nach der Reaktion wiederverwendet werden. Grubbs et al. zeigten, dass diese Reaktion in nichtpolaren Lösungsmitteln begünstigt ist. In den meisten Arbeiten werden Toluol und Dichlormethan bevorzugt.^[6]

Das Vorhandensein von Heteroatomen in den Substraten hat unterschiedliche Auswirkungen.^[9] Stickstoff darf generell nicht enthalten sein, außer bei Verwendung nichtbasischer funktioneller Gruppen wie Tosylamiden. Bei einigen Metathesereaktionen von Verbindungen mit Aminogruppen wurde ein Äquivalent *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt, um eine Koordination des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom mit den Katalysatoren zu verhindern.^[10] Sauerstoff erwies sich in einigen Arbeiten als nützlich für die Metathese,^[11] in anderen wurden keine Auswirkungen beobachtet. Meist zeigte sich jedoch ein negativer Einfluss von Sauerstoff.^[12,13] Auch die thermische Stabilität des Endprodukts beeinflusst die Metathesereaktion.^[14]

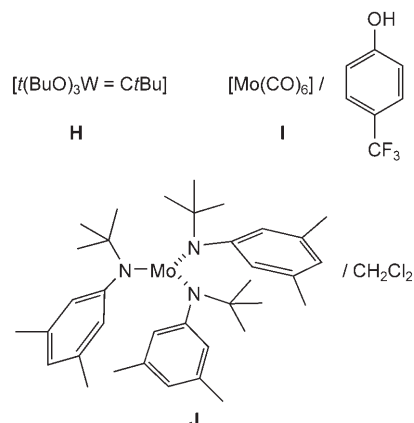


Javier Pérez Castells wurde 1967 in Madrid, Spanien, geboren. Er erhielt 1990 den BSc in Chemie an der Universidad Complutense de Madrid, wo er 1994 in organischer Chemie unter der Leitung von Prof. M. A. Sierra und Prof. B. Alcaide promovierte. Seit 1995 ist er Assistenzprofessor an der Universidad San Pablo-CEU (Madrid), wo er auf dem Gebiet der metallkatalysierten Cyclisierungen forschet.



Ana Gradillas forschte 1989 während ihres Studiums an der pharmazeutischen Fakultät der Universidad Complutense de Madrid in der Arbeitsgruppe von Prof. J. V. Sinisterra. Sie promovierte 1995 bei Prof. E. F. Llana und Prof. C. Pérez-del Campo an der Universidad Complutense. 1996 arbeitete sie bei Dr. J. Vulfson am Institute of Food Research (Reading, Großbritannien). 1997 wechselte sie an die Universidad San Pablo-CEU, wo sie auch eine Lehrtätigkeit ausübte. Sie beschäftigt sich unter anderem mit der Synthese von Tumortherapeutika.

Fürstner und Davies^[15] haben vor kurzem bereits eine Übersicht zur Ringschlussalkinmetathese (RCAM) geliefert, weswegen wir hier die Reaktionsbedingungen der RCAM nur tabellarisch zusammenfassen, um den Überblick zu vervollständigen. Übliche RCAM-Initiatoren sind die Verbindungen **H–J**.



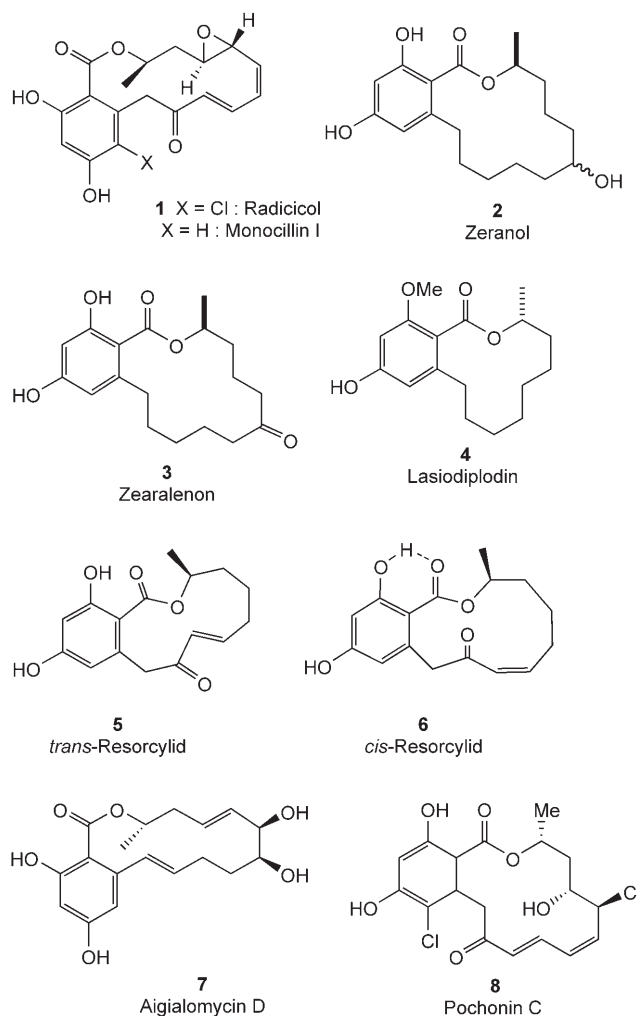
3. Makrocyclische Lactone

Makrocyclen mit einer oder mehreren Ester-Verknüpfungen werden generell als Makrolide oder makrocyclische Ringlactone bezeichnet. Wegen ihrer biologischen und Wirkstoff-Aktivität sind Makrolide wichtige Zielmoleküle in präparativen Studien.

3.1. Resorcin-Makrolide

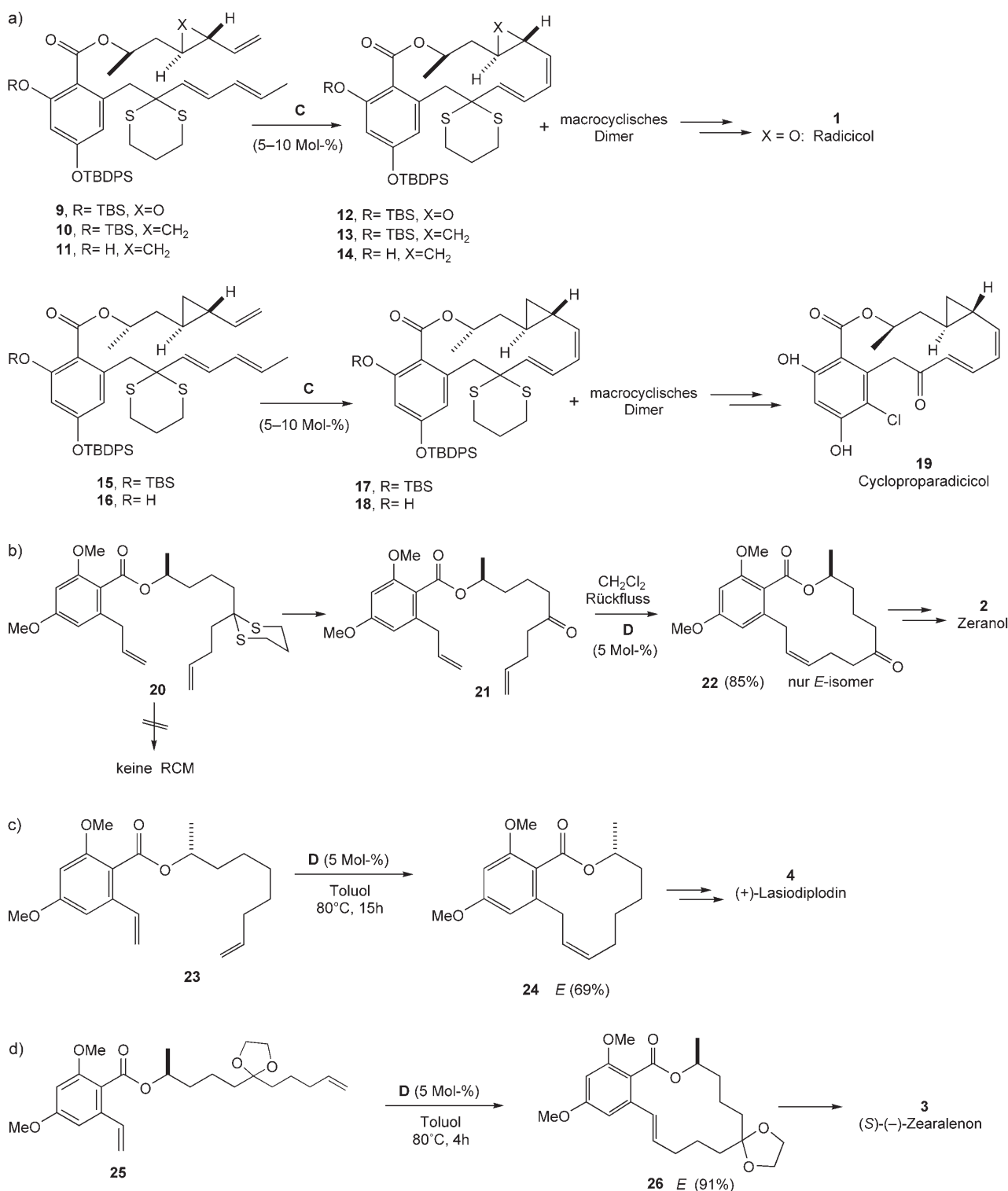
Die Makrolide **1–8** aus der Resorcinfamilie wurden mithilfe einer RCM-Reaktion zum Aufbau des Makrocyclus synthetisiert. Es wurden einige Totalsynthesen von Radicol (**1**) mittels RCM zum Aufbau des Makrocyclus durchgeführt.^[16] Danishefsky et al. haben die Temperatur- und Konzentrationsbedingungen bei der RCM für die Synthese von Cycloproparadicicol (**19**) optimiert (Schema 2a).^[17] Bei **9** mit einem Epoxidrest in C7'/C8'-Position und einer OTBS-Gruppe findet die RCM bei milden Bedingungen (0.2 mM, CH₂Cl₂, 42 °C) unter Bildung des monomeren makrocyclischen Produktes **12** statt. Wird allerdings die Cyclopropylvorstufe **15** unter ähnlichen Bedingungen umgesetzt, besteht der größte Teil der isolierten Produkte aus dimeren 28-gliedrigen Makrocyclen. Eine Reaktionsführung bei 110 °C in Toluol und Abbruch nach einer kurzen Zeit ergibt dagegen eine saubere Umwandlung von **15** in das primäre Cyclisierungsprodukt **17**.

Fürstner et al. entwickelten eine RCM-basierte Methode zur Synthese von Zeranol (**2**; Schema 2b).^[18] Da das Dien **20** selbst kaum reaktiv war, spalteten sie die Schutzgruppe am Keton schon vor dem Ringschluss ab. Die gleichen Autoren^[18] synthetisierten auch (*R*)-(+)-Lasiodiplodin (**4**; Schema 2c). Komplex **A** zeigte keine Wirkung beim Aufbau des Makrocyclus (*S*)-(-)-Zearalenon (**3**); als deutlich besser geeignet erwies sich hier Komplex **D** (Schema 2d).^[18]



Die Synthesen von *trans*- und *cis*-Resorcylicid **5** bzw. **6** sind die ersten Beispiele für RCM-Cyclisierungen von enolisierbaren Enonen. Auf diese Weise konnte nach Danishefskys modifizierter Synthesevorschrift für Radicol^[19] aus dem Dien **27** das *trans*-Alken **28** als das einzige Isomer und in hoher Ausbeute isoliert werden (Schema 3). Die Cyclisierung des Diens **29** gestaltete sich recht schwierig, und nur eine Kombination aus sehr hoher Verdünnung, erhöhter Temperatur (0.5 mM, CH₂Cl₂, Rückfluss) und niedriger Katalysatorbeladung ermöglichte die Isolierung von *cis*-Resorcylicid in befriedigender Ausbeute zusammen mit dem 24-gliedrigen makrocyclischen Kopf-Schwanz-Dimer.^[20]

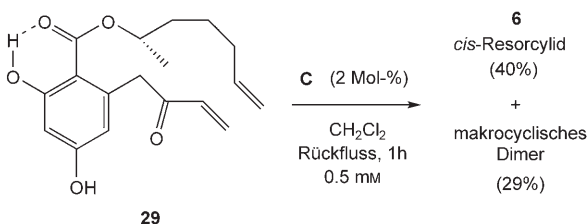
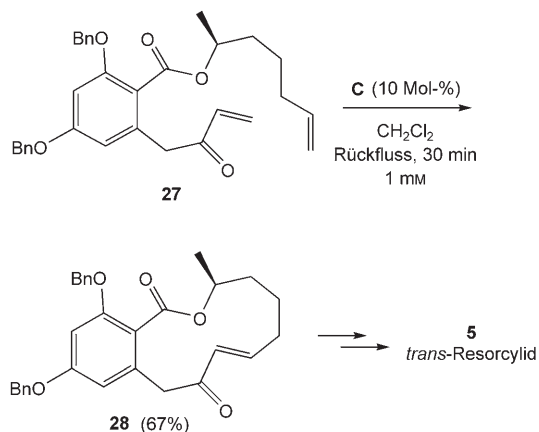
Danishefsky et al. haben mit der „Inolid“-Methode ein sehr effizientes Verfahren zur Synthese von Cycloproparadicicol (**19**)^[21] und anderen Resorcin-Makroliden wie Aigialomycin D (**7**) entwickelt.^[22] Die Synthese umfasst eine durch Cobalt-Komplexierung gestützte RCM zur Erzeugung des Inolids **32** in exzellenter Ausbeute (Schema 4) sowie eine anschließende Diels-Alder-Reaktion, bei der ein Disiloxydien zum Aufbau des Benzolsystems eingesetzt wird. Durch Koordination der Ethinylverknüpfung an Cobalt werden kompetitive Enin-Metathesereaktionen vermieden; zugleich werden C-7' und C-8' in größere Nachbarschaft zueinander gebracht, was eine RCM begünstigt.



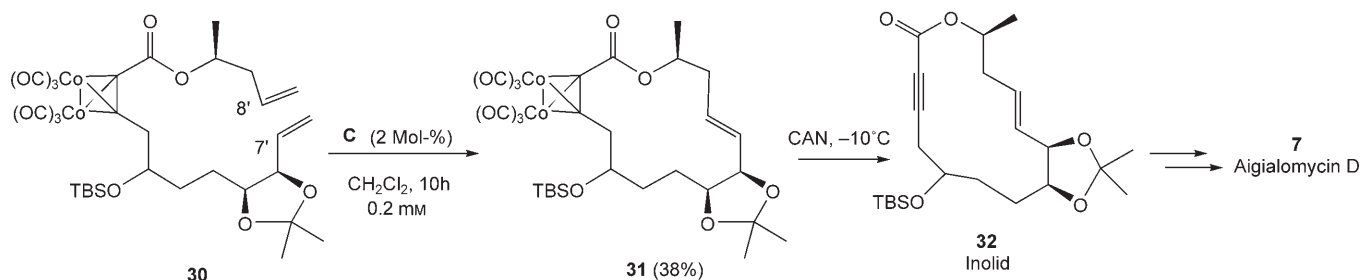
Schema 2. a) Synthese der Makrocyclen **1** (oben) und **19** (unten) über RCM, b) von Zeranone, c) von (R)-(+)-Lasiodiplodin und d) von (S)-(-)-Zearalenone.

Pochonin C (**8**) wurde über eine Polyin-RCM synthetisiert.^[23] Das Umsetzen des Intermediats **33** mit dem Katalysator **C** in Toluol bei 120°C führt zu **34** in Form einer nicht trennbaren 1:1-Mischung von *cis*- und *trans*-Olefinen. Nach Entfernen der Thioether-Funktion entsteht **35**. Die Selektivität in der Eliminierungsreaktion lässt darauf schließen, dass

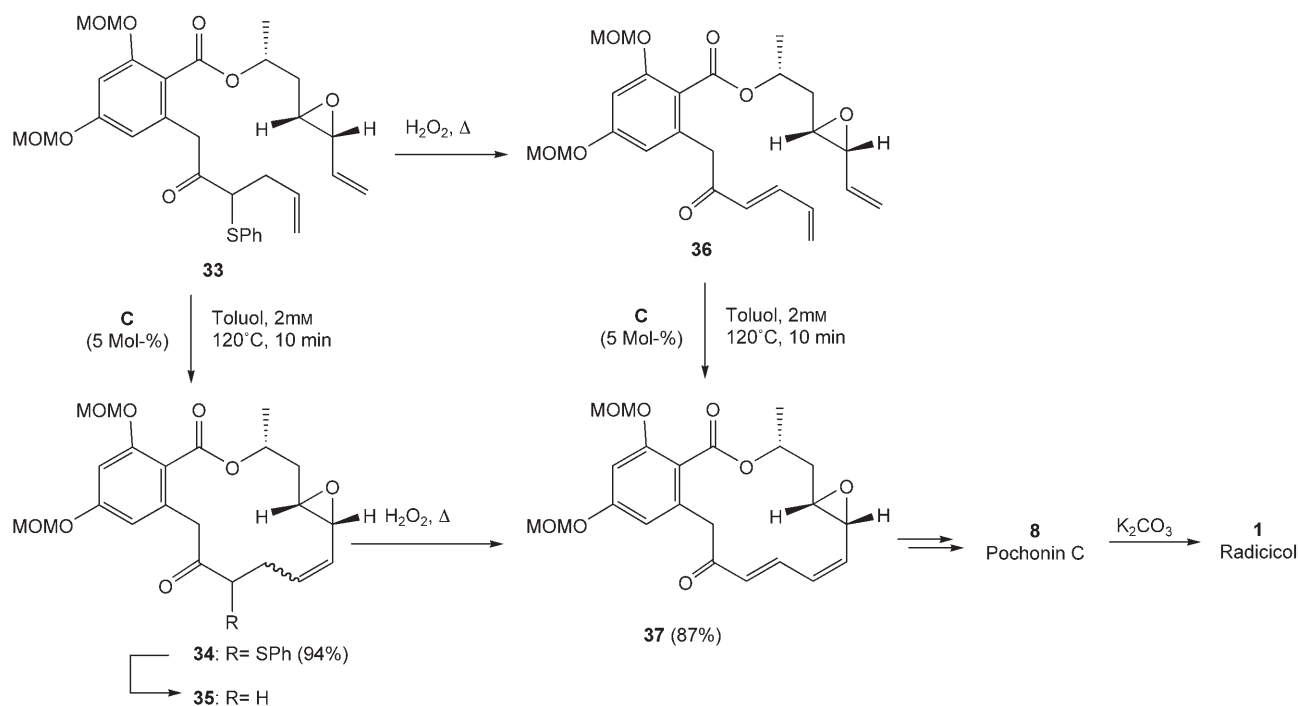
eine Metathese des Diens **36** zum gewünschten *trans,cis*-Dien führen wird. In der Tat ergibt die Oxidation/Eliminierung des Thioethers **33** vor der RCM bei 120°C binnen 10 min ausschließlich **37** (Schema 5). Tabelle 1 fasst die Untersuchungen zu den Reaktionsbedingungen der RCM bei den in diesem Abschnitt vorgestellten Makrolidsynthesen zusammen.



Schema 3. Synthese von *trans*- und *cis*-Resorcylic acid.



Schema 4. Synthese von Makrolacton **31** durch RCM.



Schema 5. Synthese von Pochonin C über RCM.

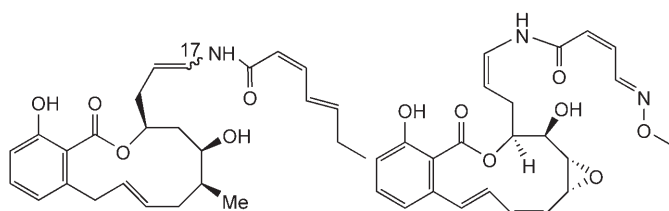
Tabelle 1: Reaktionsbedingungen für die Synthese von Resorcin-Makroliden.^[a]

Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
Toluol, 110°C, 10 min, 0.2 mm	C (5–10 Mol-%), 60%	12	[17]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT	D (5 Mol-%), 85% (E)	22	[18]
Toluol, 80°C, 15 h	D (6 Mol-%), 69% (E)	24	[18]
Toluol, 80°C, 4 h	D (5 Mol-%), 91% (E)	26	[18]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 30 min, 1 mm	C (10 Mol-%), 67%	28	[20]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 1 h, 0.5 mm	C (2 Mol-%), 40%	6	[20]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 10 h	C (25 Mol-%), 38%	31	[22]
Toluol, 120°C, 10 min, 2 mm	C (5 Mol-%), 87%	37	[23]

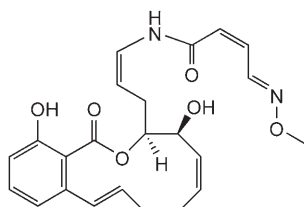
[a] Es werden die besten Bedingungen für den gewünschten Makrocyclus vorgestellt.

3.2. Salicylat-Makrolide

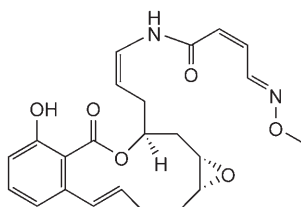
Eine eng verwandte Familie der Resorcin-Makrolide ist die der Salicylat-Enamid-Makrolide, darunter die Salicylhalamide A und B (**38**) und die Oximidine I–III, (**39–41**).^[24] Deren komplexe Strukturen in Verbindung mit ihrer neuartigen biologischen Wirkungsweise hat eine Reihe präparativer Arbeiten angeregt.



38
Salicylihalamid A: 17-*E*
Salicylihalamid B: 17-*Z*



40
Oximidin II



39
Oximidin I

41
Oximidin III

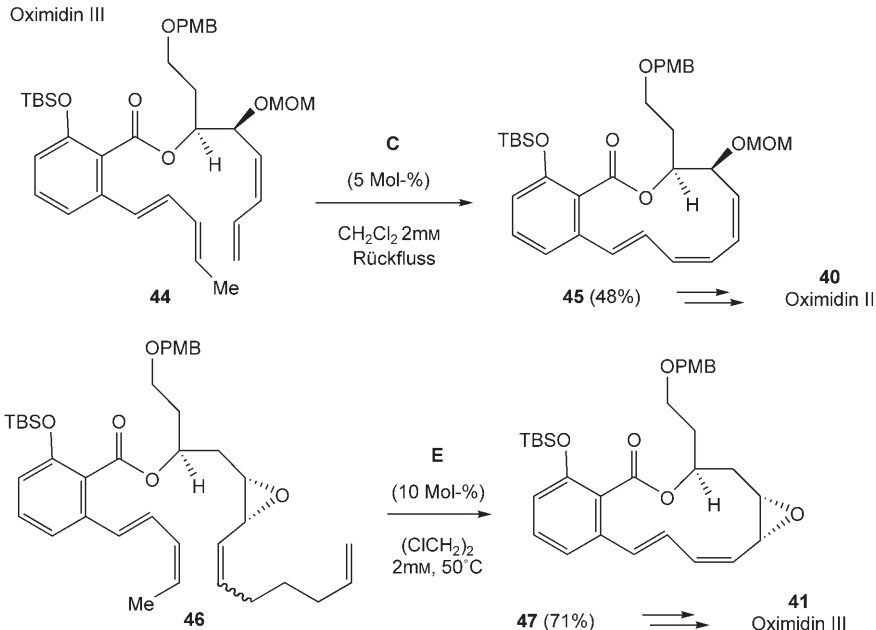
Tabelle 2: Reaktionsbedingungen bei der Makrocyclisierung durch RCM in der Totalsynthese von Salicylat-Makroliden.

Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
Toluol, 70 °C, 2 h, 1 mm	C (10 Mol-%), 75 % (<i>E</i>)	43	[25]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 70 min, 2 mm	C (5 Mol-%), 48 %	45	[26]
(ClCH ₂) ₂ , 50 °C, zusätzl. Zeit 30 min, 2.0 mm	E (10 Mol-%), 71 %	47	[24]

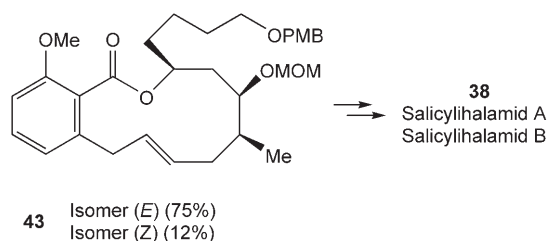
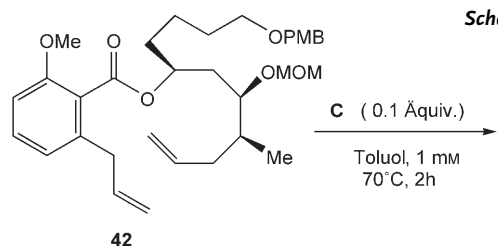
schiedlich funktionalisierten RCM-Alkenpartnern für den RCM-RCM-Prozess erforderlich. Eine schnellere Zugabe des Substrats führt zu einer geringeren Zersetzung des Produkts und des Katalysators **C** bzw. **E**. Die Entstehung von Oligomeren konnte bei einer höheren Temperatur minimiert werden.^[24]

Die drei allgemeinen Wege zu Salicylihalamid A und B nutzen die Mitsunobu/RCM-Strategie sowie die Suzuki- oder Stille-Kreuzkupplung.^[25] Die genaue Untersuchung des Einflusses entfernter Substituenten in RCM-Vorstufen wie **42** sowie der Katalysatoraktivität auf den stereochemischen Verlauf haben zu den in Schema 6 und Tabelle 2 genannten Bedingungen geführt.^[26]

Der entscheidende Makrocyclisierungsschritt bei der Synthese von Oximidin II und III verläuft nach einer Relais-RCM-Strategie (Schema 7).^[26] Dabei ist ein genau definiertes Substrat mit zwei unter-



Schema 7. Anwendung der Hilfs-RCM bei der Synthese von Oximidinen.



Schema 6. Makrocyclisierung des Esters **42** zur Kernstruktur von Salicylihalamiden.

3.3. Antibiotische Makrolide

Zahlreiche biologisch aktive Makrocyclen sind Antibiotika, die aus verschiedenen Mikroorganismen isoliert werden. Die Verbindungen **48–54** sind Beispiele für die große Vielfalt an antibiotischen Makrolidstrukturen. Tabelle 3 fasst die Reaktionsbedingungen zusammen, die eine Makrocyclisierung ermöglichen.

3.4. Makrocyclischer Moschus

Muscon (**55**) und Civeton (**56**) sind zwei der bedeutendsten klassischen Quellen von Moschusduftstoffen für Parfüme. Beide Substanzen werden heutzutage über RCM

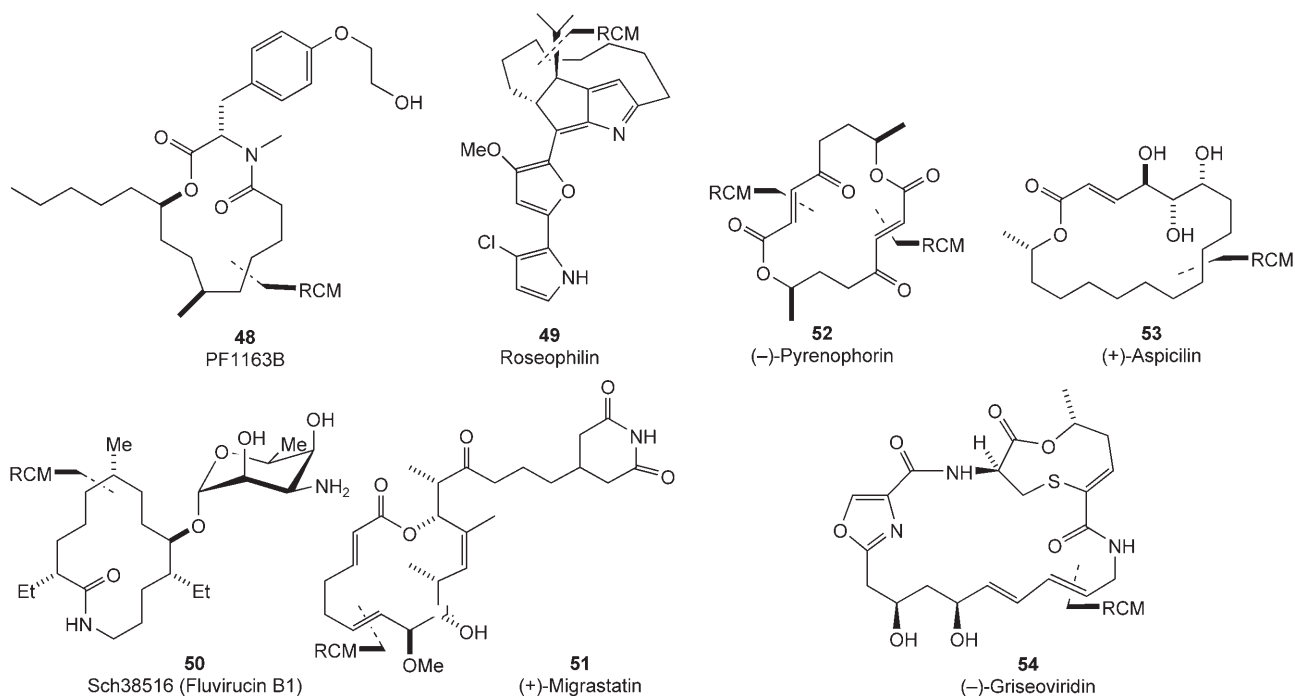


Tabelle 3: Beispiele von Makrolid-Antibiotika, die über RCM synthetisiert wurden.^[a]

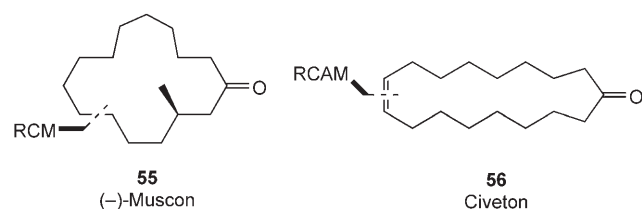
Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
(ClCH ₂) ₂ , 82 °C, 6 h, 2 mm	C (12 Mol-%), 60 % <i>E/Z</i> -Mischung	48	[27]
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 30–72 h, 0.25–0.5 mm	A (20–30 Mol-%), 88–91 % <i>E/Z</i> -Mischung	49	[28]
C ₆ H ₆ , 60 °C	C (20 Mol-%), 90 %	50	[29]
Toluol, ΔT, 0.5 mm	C (20 Mol-%), 50 %	51	[30]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT	C (5 Mol-%), 46 %	52	[31]
CH ₂ Cl ₂ , RT, 1.5 mm	A (5 Mol-%), 83 % (<i>Z</i>)	53	[32]
Toluol, 100 °C, 1 mm	A (30 Mol-%), 37–42 % (<i>E</i>)	54	[33]

[a] Es werden die besten Bedingungen für den gewünschten Makrocyclus gezeigt.

Tabelle 4: RCM-Bedingungen für einfache Moschus-Makrolide.^[a]

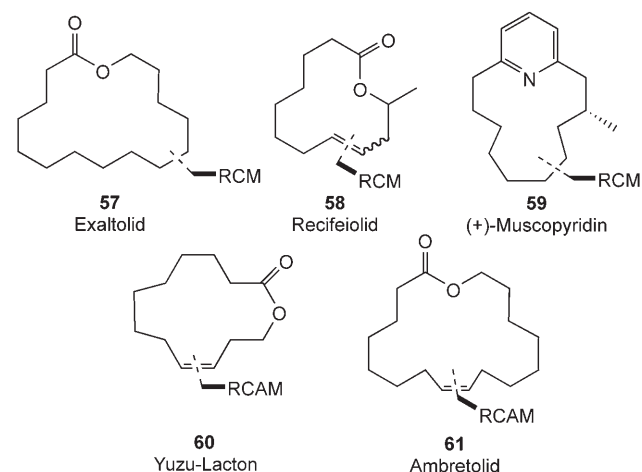
Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
(ClCH ₂) ₂ , 50 °C	A (7 Mol-%), 56 %	55	[34]
Toluol, 80 °C	H (10 Mol-%), 65 %	56	[35]
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	G (4 Mol-%), 79 %	57	[36]
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	G (3 Mol-%), 80 %	58	[37]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 14 h, 6 mm	B (10 Mol-%), 57 %	59	[38]
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	I (5 Mol-%), 62 %	60	[39]
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	I (5 Mol-%), 69 %	61	[39]

[a] Es werden die besten Bedingungen für den gewünschten Makrocyclus gezeigt.



unter Verwendung der in der Tabelle 4 genannten Reaktionsbedingungen synthetisiert.

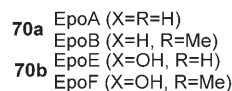
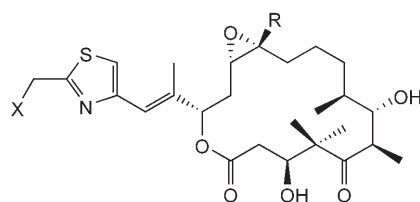
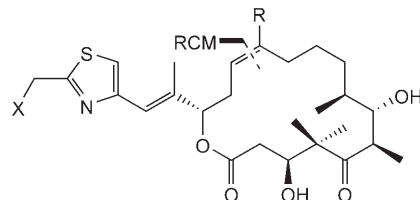
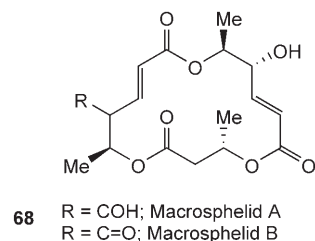
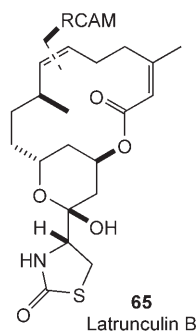
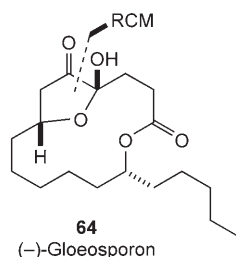
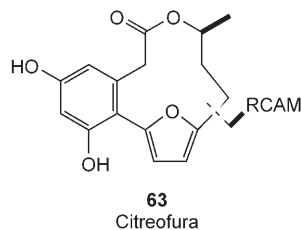
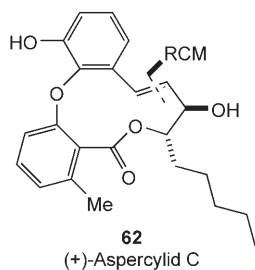
Weitere relativ einfache Makrolide sind z.B. Exaltolid (**57**) als das erste über RCM synthetisierte Makrolacton, Recifeolid (**58**) oder Muscopyridin (**59**). Andere geruchsaktive Moleküle wie das Yuzu-Lacton (**60**) oder Ambretolid



(**61**) wurden stereoselektiv über RCAM mit anschließender Lindlar-Hydrierung oder einer äquivalenten Semireduktion erhalten.

3.5. Andere Makrolide

Andere pharmakologisch aktive Makrolide weisen hoch substituierte Strukturen auf, wie anhand der Beispiele **62–65**



(Makrolide mit einem 11- und 14-gliedrigen Lacton-Ring), **68–70** (Makrolide mit einem 16-gliedrigen Lacton-Ring) und **71–75** (Makrolide mit einem 18- und 20-gliedrigen Lacton-Ring) ersichtlich ist. Die Reaktionsbedingungen für den Makrocyclisierungsschritt der RCM sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Bandbreite der RCM wurde anhand der Synthese von Epothilonen (Epo A–F; **69–70**) demonstriert und auch in einem Übersichtsartikel besprochen.^[2] Vor kurzem wurde über die Totalsynthese von (+)-Aspercylid C (**62**) berichtet.^[40] Die Schlüsselstufe ist hier eine kinetisch kontrollierte RCM-Reaktion unter Bildung eines 11-gliedrigen Rings (Schema 8).

Die Herstellung des Makrolids Latrunculin B (**65**) gelang über eine RCAM als Schlüsselschritt. Eine kurze und effiziente Synthese eines anderen Kongeners, Latrunculin A (**81**), wurde kürzlich vorgestellt (Schema 9).^[48] Verbindung **76** ergibt dabei über eine Enin-In-Metathese das gewünschte Produkt **77** in Gegenwart katalytischer Mengen von **J**, das in situ mit CH₂Cl₂ aktiviert wird. Die anschließende Abspaltung der verbleibenden *N*-PMB-Gruppe gelingt allerdings nicht. Dagegen ermöglicht die Umwandlung von **76** in das Teoc-Derivat **79** die entscheidende Enin-In-Metathese zum stark verformten 16-gliedrigen cyclischen Produkt **80** in einer Ausbeute von 70%.

4. Makrocyclische Glycolipide

Die Totalsynthese verschiedener Harzglycoside und Makrodiolide auf Zuckerbasis wie der Tricolorine A und G, Holzrosin I und Sophorolipid illustriert die Wirksamkeit und

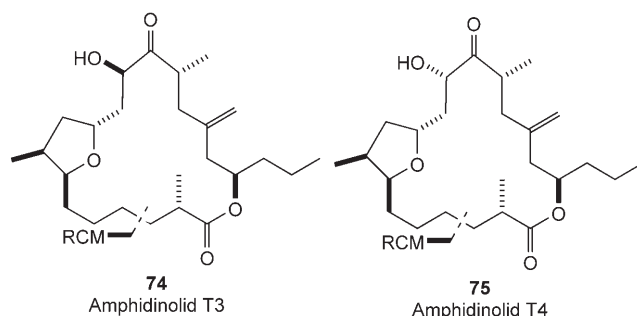
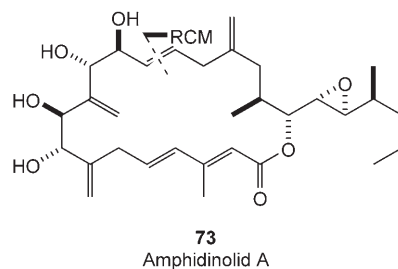
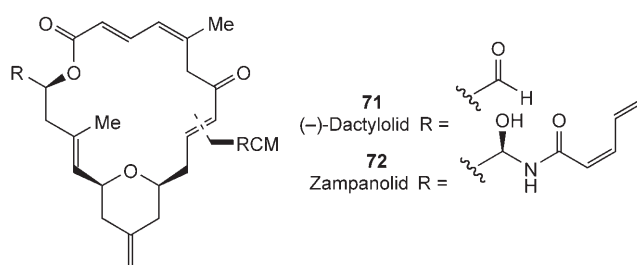
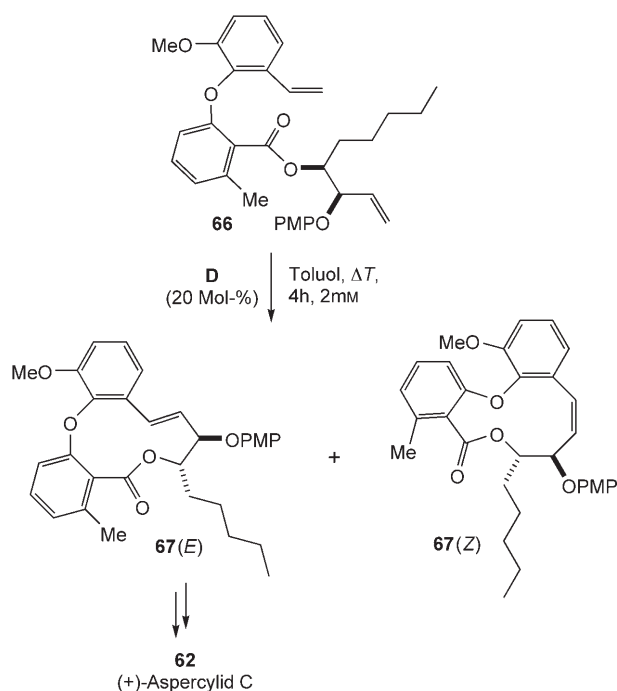


Tabelle 5: Makrolide mit einem 11- bis 20-gliedrigen Lactonring.

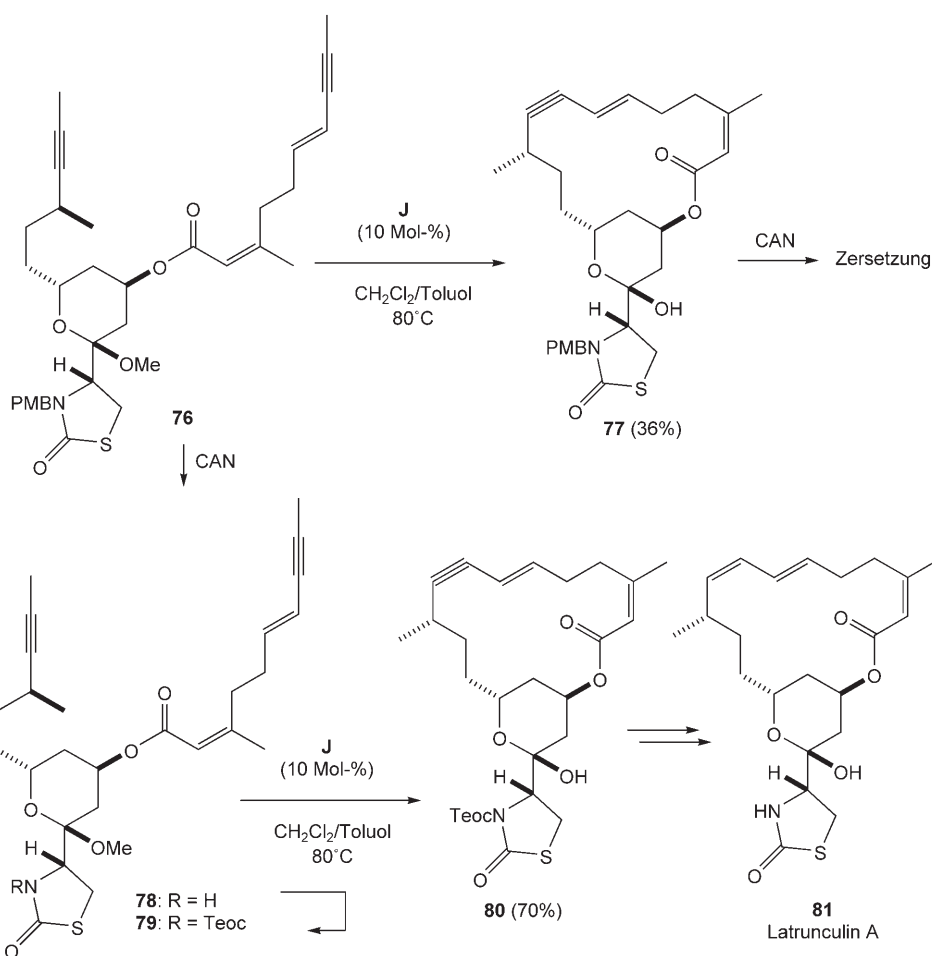
Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
Toluol, ΔT , 4 h, 2 mm	D (20 Mol-%), 69% (<i>E/Z</i> = 5:1)	62	[40]
Toluol, 85 °C, 1 h, 8.5 mm	I (10 Mol-%), 78%	63	[41]
CH_2Cl_2 , 40 °C	A (3 Mol-%), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (30 Mol-%), 80%	64	[36]
CH_2Cl_2 /Toluol	J (10 Mol-%), 70%	65	[42]
CH_2Cl_2 /Toluol, 80 °C	J (10 Mol-%), 70%	81	[48]
CH_2Cl_2 , RT	C (10 Mol-%), 77%	68	[43]
CH_2Cl_2 /Toluol, 80 °C	J (10 Mol-%), 80%	69a	[2]
Toluol, 110 °C, 10–20 min, 3 mm	C (30 Mol-%), 70%	69b	[2]
CH_2Cl_2 , 40 °C, 8–48 h, 3 mm	C (30 Mol-%), 89% (<i>E/Z</i> = 1:1)	70a	[2]
C_6H_6 , 60 °C	C (5 Mol-%), 77% (<i>E</i>)	71, 72	[44]
CH_2Cl_2 , ΔT , 24 h	C (50 Mol-%), 35%	73	[45]
Toluol, 110 °C	C (20 Mol-%), 82% (<i>E/Z</i> = 2:1)	74	[46]
CH_2Cl_2 , ΔT , 24 h	B (50 Mol-%), 86% (<i>E/Z</i> = 6:1)	75	[47]

[a] Es werden die besten Bedingungen für den gewünschten Makrocyclus gezeigt.

das exzellente Anwendungsprofil von RCM und RCAM. Die Synthese dieser amphiphilen Naturprodukte hat Fortschritte in der Kohlenhydratchemie gebracht (Tabelle 6).^[15]



Schema 8. Kinetisch kontrollierte RCM-Reaktion zur Synthese von **67**.



Schema 9. Ringschluss-Enin-In-Metathese bei der Totalsynthese von Latrunculin A.

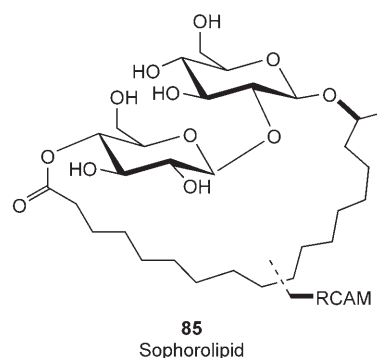
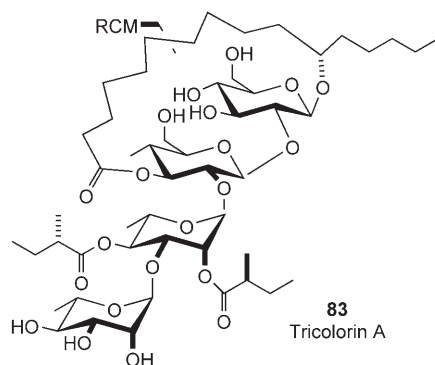
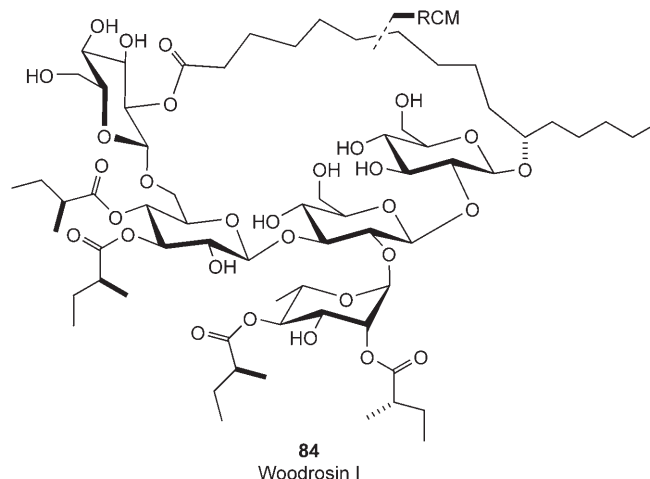
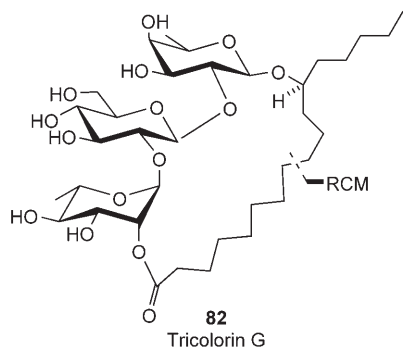


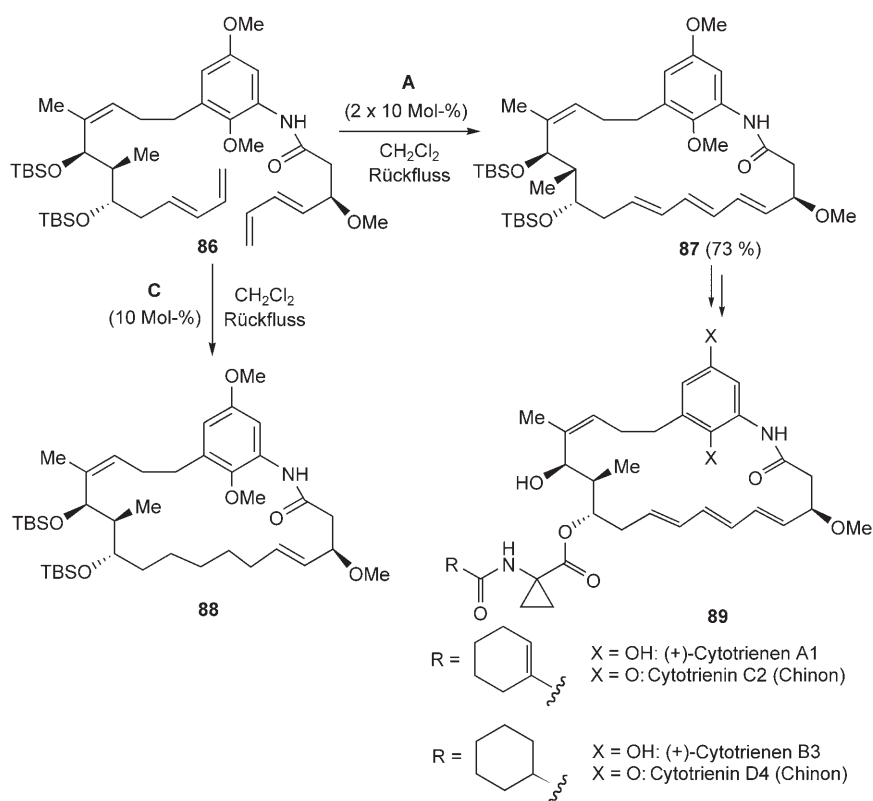
Tabelle 6: RCAM in der Totalsynthese von Harzglycosiden und des Sophorolipid-Lactons.

Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 22 h	G (10 Mol-%), 93 %	82	[49]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 24 h	G (10 Mol-%), 90 %	83	[50]
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	B (10 Mol-%), 94 %	84	[51]
Toluol/CH ₂ Cl ₂ , 80 °C	J (10 Mol-%), 78 %	85	[52]

5. Makrocyclische Lactame

5.1. Ansamycin-Makrolide

Kürzlich wurden vier neue Mitglieder der Ansamycin-Familie, die Cytotrienine A–D (**89**), beschrieben.^[53] Dies stimulierte die asymmetrische Synthese des vollständigen makrocyclischen Kerns **87**. Teil der Syntheseroute ist eine RCM-Reaktion zum effizienten Aufbau des *E,E,E*-Triens und zur gleichzeitigen Synthese des makrocyclischen Lactams mittels Bis(1,3-dien) **86** als Trien-Vorstufe (Schema 10). Die Reaktion von **86** mit dem Katalysator **C** liefert unerwartet das 1,3-Dien **88** in einer Ausbeute von 47 %. Die Umsetzung von **86** mit dem weniger reaktiven Katalysator **A** in siedendem Dichlormethan liefert dagegen das erwartete *E,E,E*-Trien **87** mit exzellenter Selektivität und Ausbeute.



Schema 10. Synthese des makrocyclischen Kerns von Cytotrieninen.

6. Terpene

Nur wenige natürliche Terpenverbindungen mit großen Ringen wurden auch mithilfe der RCM synthetisiert.

6.1. Diterpene

Es gibt mehrere Strategien zur Synthese des makrocyclischen Diterpens Tonantzitlon (**95**) mithilfe von RCM.^[54] Der Aufbau einer Doppelbindung an der C-1- und C-2-Position war zunächst nicht erfolgreich, wahrscheinlich wegen der sterischen Anhäufung von drei allylischen Methylgruppen im Ausgangsmaterial. Daher wurde der Ort der Makrocyclisierung auf die sterisch weniger gehinderten C-4- und C-5-Positionen verschoben. In der Tat ergibt nach einer Desilylierung von **90** die Ringschlussmetathese von **91** mit dem Katalysator **C** das makrocyclische *Z*-konfigurierte Dien **92**, das aber nicht in das Endprodukt überführt werden kann. Wird **90** jedoch in **93** umgewandelt, liefert dieses mit hoher *E*-Selektivität den Makrocyclus **94**, der schließlich zum gewünschten Tonantzitlon führt (Schema 11).

Der stark gespannte und räumlich eingeengte 11-gliedrige Ring der Coleophomone B und C (**96** bzw. **97**) wird über eine eindrucksvolle Olefin-Metathesereaktion zum Aufbau der C16-C17-Bindungen synthetisiert (Tabelle 7).^[55]

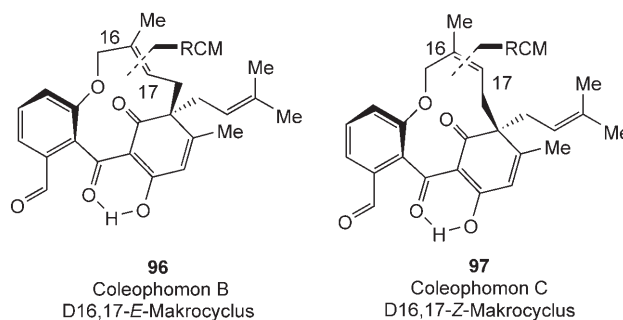


Tabelle 7: Synthese von Coleophomon B und C über eine stereoselektive RCM.

Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 3 h	C (10 Mol-%), 86 %	96	[55]
CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 1–5 h	C (10 Mol-%), 80 %	97	[55]

Gesamtausbeute von 80 %. Die beiden *E*-Alkene (**99a–b**) liegen im Verhältnis 1:1 vor und überwiegen gegenüber den *Z*-Isomeren (> 10:1). Die beiden C7-Epimere **99a,b** lassen sich durch Flash-Säulenchromatographie trennen.

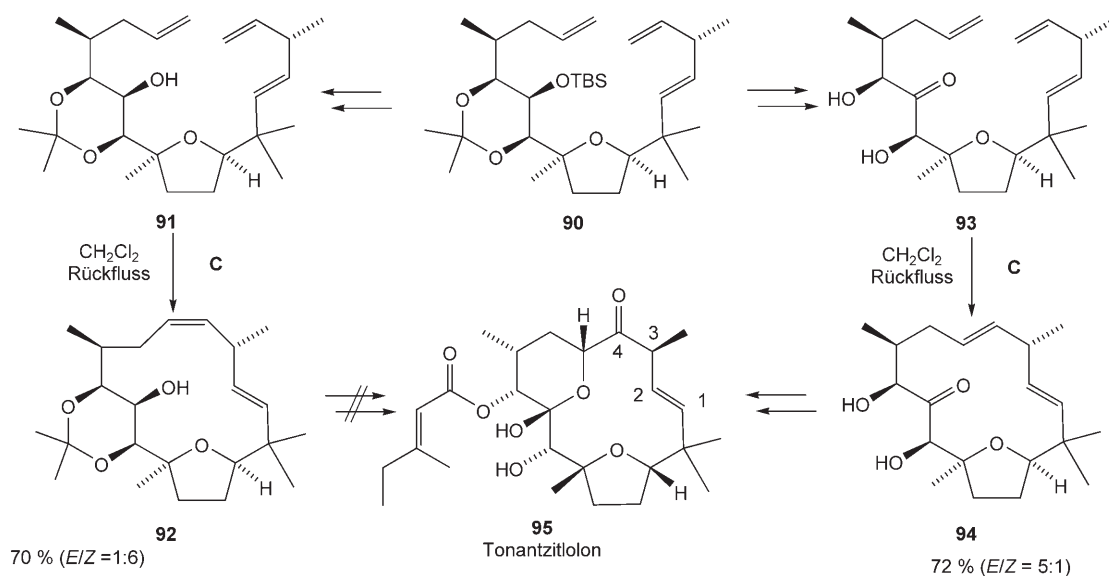
8. Makrocyclische Alkaloide

Die große Vielfalt an biologischen Aktivitäten von Alkaloiden aus Pflanzen und Tieren gab Anlass, die Synthese ihrer jeweiligen Kernstrukturen zu erforschen. Alkaloid-Prototypen mit Spermidin-ähnlichen Resten sind (–)-Isoocinotin (**101**) und Motuporamin C (**102**).

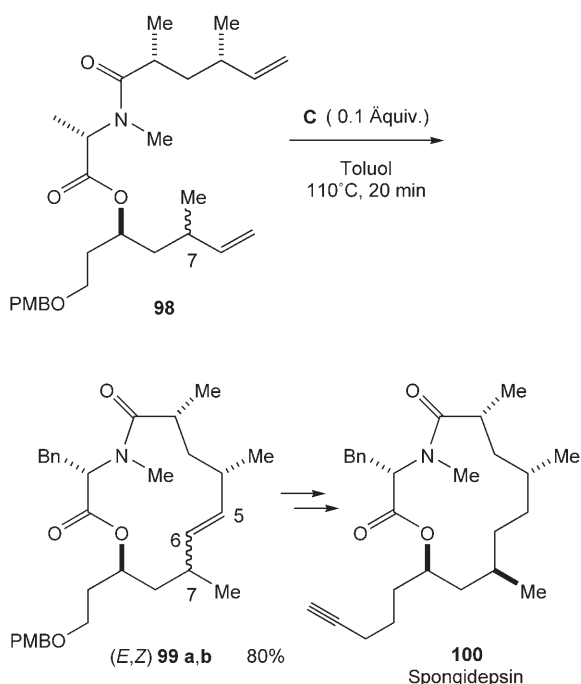
Wie bereits in Abschnitt 2 erwähnt, dürfen keine Stickstoffatome in RCM-Substraten enthalten sein. Um eine chelatisierende Koordination des Katalysator-Metallzentrums durch N-Donoren zu vermeiden, wird die Vorstufe **103**

7. Dipeptide

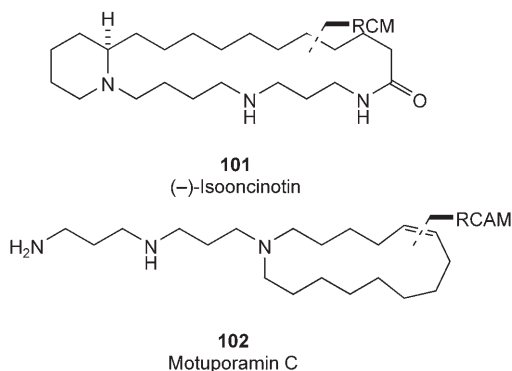
Cyclodipeptide sind cyclische Peptide mit einem breiten Spektrum biologischer Aktivitäten und enthalten mindestens eine Esterverknüpfung. Die Totalsynthese von Spongidepsin (**100**) enthält eine Ringschlussmetathese als Schlüsselschritt (Schema 12).^[56] Die Umsetzung von **98** mit dem Katalysator **C** in siedendem Toluol führt zu vier möglichen makrocyclischen *5E/Z,7R/S*-Diastereomeren in einer



Schema 11. Zwei Strategien zur Konstruktion von **95** mittels RCM.

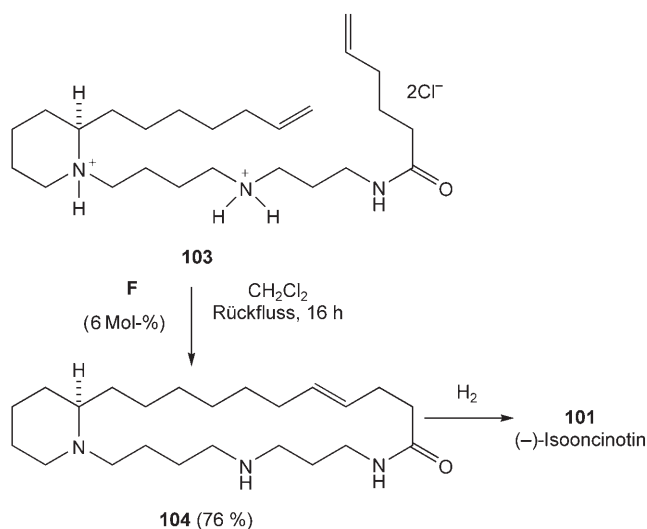


Schema 12. RCM als ein Schlüsselschritt in der Totalsynthese von **100**.

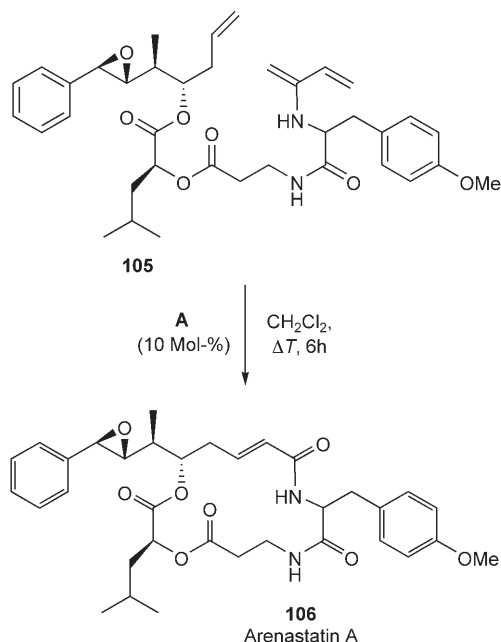


in der Synthese von **101** protoniert. Die Bindung zwischen C-15 und C-16 eignet sich für den Ringschluss des Makrocyclus, da sie sich weit entfernt von der Carbonylgruppe des Amids befindet. Das resultierende 22-gliedrige Cycloalkan **104** wird anschließend direkt ohne Isolierung zu **101** hydriert (Schema 13).^[57]

Die Synthese von Cryptophycin-24 (Arenastatin A, **106**) enthält eine RCM von **105**. Trotz des Vorhandenseins eines reaktiven Styrolepoxidrestes verläuft die Reaktion mit hoher Ausbeute unter ausschließlicher Bildung des *E*-Isomers (Schema 14).^[58] Bei der Totalsynthese von Pinnatoxin A (**110**) müssen die sperrigen Silyl-Schutzgruppen in **107** entfernt werden, da sie die RCM verhindern. Anschließend liefert die Makro-RCM-Reaktion von **108** das Zwischenprodukt **109**, das schließlich zu Pinnatoxin A führt (Schema 15).^[59] In Tabelle 8 sind neben den bereits in diesem Abschnitt genannten



Schema 13. RCM in der Synthese von **101**.

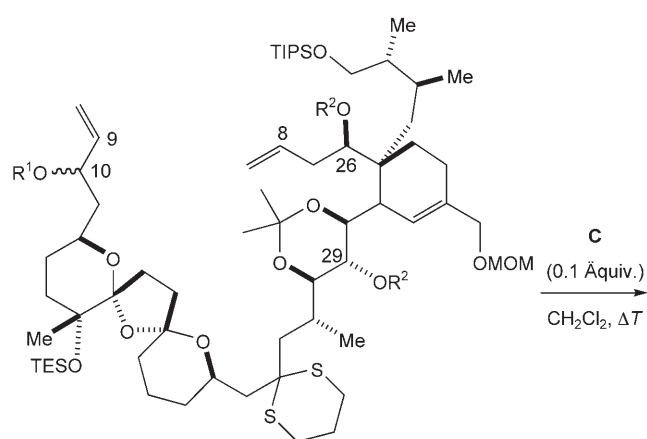


Schema 14. RCM in der Totalsynthese des Cyclopeptid-Alkaloids Arenastatin A.

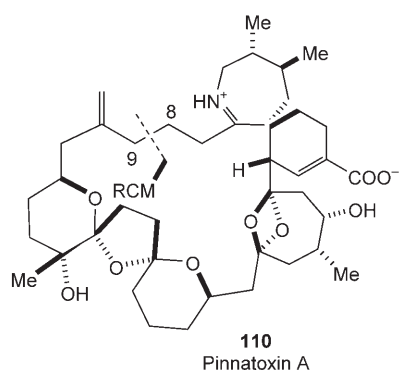
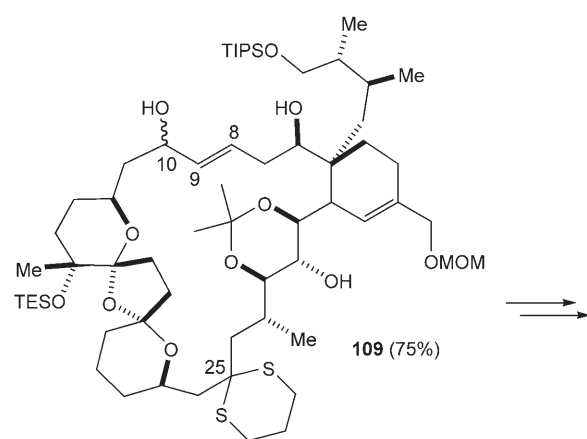
Beispielen auch einige neuere Anwendungen der RCM in der Synthese von anderen Alkaloiden, darunter von **111**, einem Alkaloid zur Insektenvernichtung, und von **113**, einem Manzamin aus einer Familie mariner Alkaloide, zusammengefasst.

9. Cyclophane

Einige natürliche Cyclophane (**116**, **117** (R = H: Cylindrocyclophan F, R = OH: Cylindrocyclophan A) und **118**)



107: R¹ = TES, R² = TMS
108: R¹ = R² = H



Schema 15. RCM in der Totalsynthese von Pinnatoxin A.

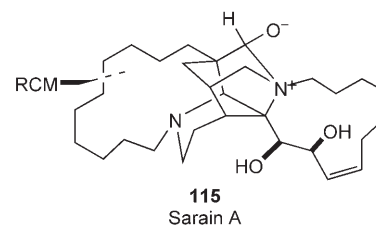
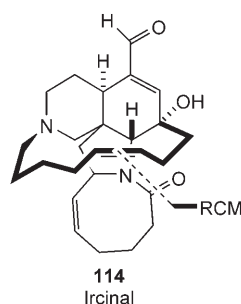
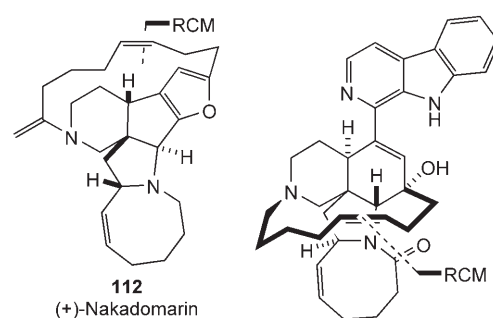


Tabelle 8: Reaktionsbedingungen bei der RCM von Alkaloiden.

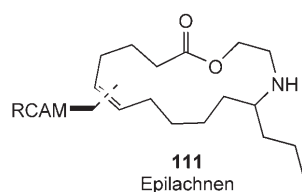
Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 16 h	B (6 Mol-%), 76 %	101	[57]
PhCl, ΔT	H (10 Mol-%), 68 %	102	[60]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 6 h	A (10 Mol-%), 70 %	106	[58]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT	A (0.1 Äquiv.), 75 %	110	[59]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT	I oder J (5 Mol-%), 70 %	111	[61]
CH ₂ Cl ₂ , 50°C, 24 h, 0.5 mm	A (15 Mol-%), 26 % (Z/E=41:59)	112	[62]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT	A (13 Mol-%), 67 %	113	[63]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 3 h, 5 mm	A (13 Mol-%), 76 % (Z/E=8:1)	114	[63]
CH ₂ Cl ₂ , ΔT, 5 h, 0.4 mm	C (10 Mol-%), 49 %	115	[64]

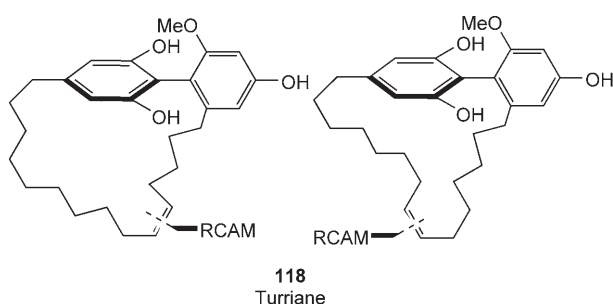
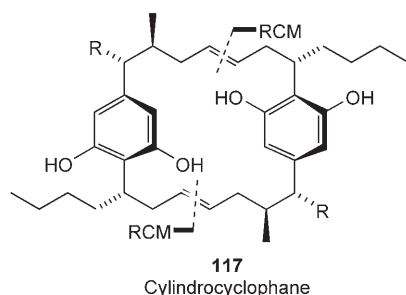
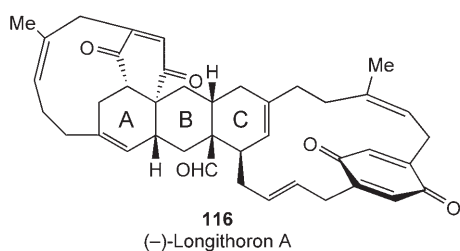
[a] Es werden die besten Bedingungen für den gewünschten Makrocyclus gezeigt.

wurden über RCM synthetisiert (Tabelle 9). Bei (–)-Longithoron wird eine Enin-RCM das den Aufbau eines makrocyclischen Diens eingesetzt, das über eine Diels-Alder-Cycloaddition den Ring C liefert.^[65]

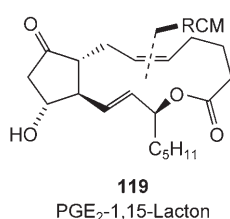
10. Prostaglandine

Die RCAM-Strategie kommt auch bei der Synthese des marinen Naturstoffs Prostaglandin-E2-1,15-lacton zum Einsatz (Tabelle 10).



**Tabelle 9:** Bedingungen bei der RCM von Cyclophanen.

Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
H ₂ C=CH ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 45 °C, 40 h, 3 mm	A (30–40 Mol-%), 31–47%	116	[65]
C ₆ H ₆ , 40 °C, 1 h	C (34 Mol-%), 50%	117	[66]
C ₆ H ₅ Cl, 135 °C, 6 h	I (10 Mol-%), 76%	118	[67]

**Tabelle 10:** Synthese von Prostaglandin auf Basis von RCAM.

Bedingungen	Kat., Ausb.	Verb.	Lit.
Toluol, 80 °C	J (7.5 Mol-%), 68–73%	119	[68]

11. Ausblick

Einige Kriterien für die Auswahl von Reaktionsbedingungen der Makrocyclensynthese über RCM sind recht simpel, nämlich die Wahl des Lösungsmittels (Toluol, CH₂Cl₂,

(ClCH₂)₂) und der Reaktionstemperatur (von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur von Toluol).

Es gibt keine klare Regel für die Auswahl eines geeigneten Katalysators. Kleine Variationen der Substratstruktur und der Art des Endprodukts können zu unterschiedlichen Ergebnissen bei den einzelnen Carbenkomplexen führen. Insbesondere haben das Substitutionsmuster, der Raumbedarf des Substrats, die Größe des zu bildenden Rings und das Vorhandensein von koordinierenden Heteroatomen einen starken Einfluss auf das Ergebnis. Ausbeute und *E/Z*-Verhältnis des Produkts können von all diesen Faktoren sowie von sekundären, von den Metathesekomplexen vermittelten Isomerisierungen beeinflusst werden.^[69] Die Katalysatorbeladung variiert von Fall zu Fall (von 1 bis 25 %) und hängt deutlich von den verwendeten Spezies ab. Andere wichtige Kriterien sind die Konzentration (0.25–8 mM) und die zum Teil lange Zugabezeit. Manchmal beobachtet man lange Reaktionszeiten bei niedrigen Temperaturen, die wegen der Instabilität der meisten katalytischen Spezies erforderlich sind. Bei der Syntheseplanung sollten unterschiedliche Katalysatoren, Temperaturen und Konzentrationen in Verbindung mit einer Feinabstimmung von Beladung und Zugabegeschwindigkeit getestet werden.

Abkürzungen

Bn	Benzyl
CAN	Calciumammoniumnitrat
Cy	Cyclohexyl
L	Ligand
Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
MOM	Methoxymethyl
PMB	4-Methoxybenzyl
PMP	4-Methoxyphenyl
RCAM	Ringschlussalkinmetathese
RCM	Ringschlussmetathese
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Teoc	(2,2,2-Trichlorethoxy)carbonyl
TES	Triethylsilyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl

Eingegangen am 17. Februar 2006

Online veröffentlicht am 21. August 2006

Übersetzt von Dr. Harald Schwarz, Leipzig

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel: a) A. Giessert, S. T. Diver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382; b) B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865–1880; c) A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. Harrity, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8–23; d) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140; e) J. Prunet, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2932–2936; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826–2830; Berichtigung: J. Prunet, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3322; f) „Ene-yne Metathesis“ M. Mori, *Handbook of Metathesis*, Vol. 2 (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 176; g) C. S. Poulsen, R. Madssen, *Synthesis* **2003**, 1–18; h) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc.*

- Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; i) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; j) M. E. Maier, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2153–2157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073–2077; k) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963–3007; l) M. L. Randall, M. L. Snapper, *Strem Chem.* **1998**, *17*, 1–9; m) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388; n) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [2] Die Synthese von Heterocyclen sowie einige Totalsynthesen von natürlichen Makrocyclen wurden vor kurzem besprochen: a) J. Mulzer, E. Öhler, *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 269–366; b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; c) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238.
- [3] S. Y. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414–7415.
- [4] Synthese von **C** und **D**: a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956; b) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546–2558.
- [5] Synthese von **E**: J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, Jr., A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791–799; siehe auch: a) H. Wakamatsu, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 794–796; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 794–796; b) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179; c) J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954–4955; für substituierte Hoveyda-Grubbs-Carbene siehe: d) R. Bujok, M. Bieniek, M. Masnyk, A. Michrowska, A. Sarosiek, H. Stepowska, D. Arlt, K. Grela, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6894–6896; e) A. Michrowska, R. Bujok, S. Harutyunyan, V. Sashuk, G. Dolgonos, K. Grela, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318–9325; f) A. M. Dunne, S. Mix, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2733–2736; g) M. Zaja, S. J. Connon, A. M. Dunne, M. Rivard, N. Buschmann, J. Jiricek, S. Blechert, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6545–6558.
- [6] a) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554; b) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749–750; c) O. M. Aagaard, R. J. Meier, F. Buda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174–7182.
- [7] a) T. Kitamura, Y. Sato, M. Mori, *Chem. Commun.* **2001**, 1258–1259; b) T. R. Hoye, S. M. Donaldson, T. J. Vos, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277–280.
- [8] Zu Untersuchungen mithilfe der Dichtefunktionaltheorie siehe: S. F. Vyboishchikov, M. Bühl, W. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3962–3975.
- [9] a) B. Kang, D.-H. Kim, Y. Do, S. Chang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3041–3043; b) F. Dolhem, C. Lièvre, G. Demailly, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2336–2342; c) C. S. Poulsen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4441; d) N. Saito, Y. Sato, M. Mori, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 803–805; e) M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6082–6083; f) T. M. Trnka, M. W. Day, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2001**, *20*, 3845–3847.
- [10] D. L. Wright, J. P. Schulte, M. A. Page, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847–1850.
- [11] a) R. J. Davoille, D. T. Rutherford, S. D. R. Christie, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1255–1259; b) S. Krikstolaityte, K. Hammer, K. Undheim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7595–7598; c) T. R. Hoye, H. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123–1125.
- [12] a) M. K. Gurjar, P. Yakambram, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3633–3636; b) L. A. Paquette, I. Efremov, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4492–4501.
- [13] a) C. S. Poulsen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4441–4449; b) T. K. Maishal, D. K. Sinha-Mahapatra, K. Paranjape, A. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2263–2267.
- [14] a) R. Garcia-Fandiño, E. M. Cadesido, E. Sobarzo-Sánchez, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 193–196; b) K. Yamamoto, K. Biswas, C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3297–3299; c) A. Fürstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236–3253.
- [15] A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307–2320.
- [16] X. Geng, Z.-Q. Yang, S. J. Danishefsky, *Synlett* **2004**, 1325–1333.
- [17] K. Yamamoto, K. Biswas, C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3297–3299.
- [18] A. Fürstner, G. Seidel, N. Kindler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215–8230.
- [19] R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903–10908.
- [20] E. A. Couladouros, A. P. Mihou, E. A. Bouzas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 977–980.
- [21] Z.-Q. Yang, X. Geng, D. Solit, C. A. Pratilas, N. Rosen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881–7889.
- [22] X. Geng, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 413–416.
- [23] S. Barluenga, P. López, E. Moulin, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3549–3552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3467–3470.
- [24] X. Wang, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3685–3689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3601–3605.
- [25] C. Herb, A. Bayer, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5649–5660.
- [26] L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283–4306.
- [27] F. Bouazza, B. Renoux, C. Bachmann, J.-P. Gesson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4049–4052.
- [28] a) D. L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8515–8519; b) P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8509–8514.
- [29] J. H. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y.-Y. Wong, H.-J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584–8592.
- [30] C. Gaul, J. T. Njardarson, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6042–6043.
- [31] C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7155–7158.
- [32] D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 123–125.
- [33] C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1730–1732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664–1666.
- [34] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312–11313.
- [35] A. Fürstner, G. Seidel, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75–78.
- [36] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [37] A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803.
- [38] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311.
- [39] A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113.
- [40] A. Fürstner, C. Müller, *Chem. Commun.* **2005**, 5583–5585.
- [41] A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521–1528.
- [42] A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5516–5518; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358–5360.
- [43] Y. Matsuya, T. Kawaguchi, H. Nemoto, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2939–2941.
- [44] T. R. Hoye, M. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9576–9577.
- [45] a) E. R. Malecka, Jr., L. R. Terrell, F. Geng, J. S. Ward III, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2841–2844; b) B. Trost, J. Chisholm, S. Wroblewski, M. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12420–12421; c) H. W. Lam, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 526–529; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 508–511.

- [46] C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512–15520.
- [47] A. Fürstner, C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4958–4960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4763–4766.
- [48] A. Fürstner, L. Turet, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3528–3532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462–3466.
- [49] A. Fürstner, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7814–7821.
- [50] A. Fürstner, T. Müller, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 424–425.
- [51] a) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2203–2206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2097–2101; b) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C. Wirtz, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 320–326.
- [52] A. Fürstner, K. Radkowski, J. Grabowski, C. Wirtz, R. Mynott, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758–8762.
- [53] G. Evano, J. V. Schaus, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525–528.
- [54] C. Jasper, R. Wittenberg, M. Quitschalle, J. Jakupovic, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 479–482.
- [55] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, C. J. N. Mathison, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8872–8888.
- [56] J. Chen, C. J. Forsyth, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2200–2204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2148–2152.
- [57] B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11960–11965.
- [58] N. K. Tripathy, G. I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5309–5311.
- [59] S. Sakamoto, H. Sakazaki, K. Hagiwara, K. Kamada, K. Ishii, T. Noda, M. Inoue, M. Hiram, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2200–2204; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6505–6510.
- [60] a) W. P. D. Goldring, L. Weiler, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1471–1473; b) A. Fürstner, A. Rumbo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608–2611.
- [61] A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113.
- [62] T. Nagata, M. Nakagawa, A. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7484–7485.
- [63] S. F. Martin, J. M. Humphrey, A. Ali, M. C. Hillier, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866–867.
- [64] a) O. Irie, K. Samizu, J. R. Henry, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 587–595; b) M. J. Sung, H. I. Lee, H. B. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2205–2208.
- [65] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773–775.
- [66] A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925–5937.
- [67] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856–1871.
- [68] A. Fürstner, K. Grela, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799–11805.
- [69] Siehe: C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145–2147 und Lit. [1 b].