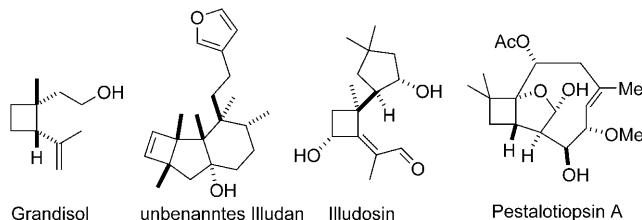


Eine vielseitige und stereoselektive Synthese funktionalisierter Cyclobutene**

Frédéric Frébault, Marco Luparia, Maria Teresa Oliveira, Richard Goddard und Nuno Maulide*

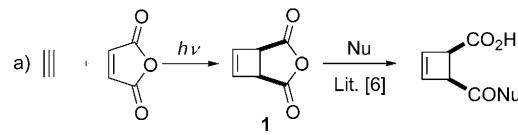
Viergliedrige Carbocyclen sind ein häufiges Strukturelement von natürlich vorkommenden und/oder biologisch aktiven Verbindungen (Schema 1).^[1] Ihre inhärente Ringspannung bietet zahlreiche präparative Möglichkeiten, sodass der



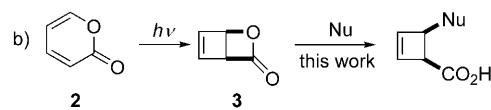
Schema 1. Strukturen von Naturstoffen mit Cyclobutan- oder Cyclobutengruppe.^[4]

Aufbau solcher Strukturen seit jeher ein wichtiges Thema in der organischen Chemie ist. Die am häufigsten untersuchten Cyclobutanderivate sind Cyclobutanone und Cyclobutenone,^[2] hingegen sind effiziente stereoselektive Methoden für die Synthese von Cyclobutan- und Cyclobutenderivaten ohne Carbonylgruppe vergleichsweise selten.^[3] Jedoch sind insbesondere Cyclobutene durch die C-C-Doppelbindung im Ring ein besonders vielseitiger Synthesebaustein.^[3]

Die Photocycloaddition von Maleinsäureanhydrid und Acetylen kann als Referenzsystem und Gradmesser für die Synthese von Cyclobutenen gelten (Schema 2a).^[3a,5] Trotz zahlreicher Fortschritte bei der Desymmetrisierung des entstehenden Addukts **1** (und analogen Verbindungen) durch Ringöffnungsreaktionen,^[6] sind die erhältlichen Produkte, die zwei direkt am Vierring gebundene Carboxygruppen enthalten, aus präparativer Sicht nicht sehr vielseitig. Daraus ergibt



- stabile Substanz
- bekannte Funktionalisierung durch Ringöffnung



- instabile Substanz
- Funktionalisierung praktisch unerforscht

Schema 2. Photochemischer Ansatz für die Synthese von Cyclobutenen.

sich die Notwendigkeit eines flexibleren stereoselektiven Zugangs zu substituierten Cyclobutenen.

Bei unseren Recherchen stießen wir auf die 40 Jahre alte, jedoch wenig untersuchte Photoisomerisierung von 2-Pyron (**2**) zum Lacton **3** (Schema 2b).^[7a] Verbindung **3** ist bekannt als eine empfindliche, instabile und potenziell explosive Substanz,^[7a,b] die, vielleicht wenig überraschend, bisher nicht als Ausgangsverbindung für Folgereaktionen in Betracht gezogen wurde.^[7] Hier beschreiben wir die erste katalytische stereoselektive Transformation von **3** als Grundlage für eine vielseitige Route zu funktionalisierten Cyclobutenen in nur zwei Synthesestufen ausgehend von 2-Pyron (**2**).

Die photochemische Isomerisierung des leicht verfügbaren **2** zu **3** verlief in quantitativer Ausbeute. Stammlösungen von **3** in Diethylether konnten in Konzentrationen zwischen 0.1 und 0.2 M aufbewahrt und ohne spezielle Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden.^[8] Erste Versuche zur metallvermittelten Funktionalisierung von **3** machten schnell deutlich, dass das sterisch gespannte allylische Lacton-Motiv in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren reaktiv ist.^[9] Unter optimierten Bedingungen^[10] lieferte die Umsetzung von **3** mit Natriumdimethylmalonat in Gegenwart von 5 Mol-% [Pd-(PPh₃)₄] in nahezu quantitativer Ausbeute die *cis*-Cyclobutencarbonsäure **4a** als einzelnes Diastereomer (Schema 3).^[11]

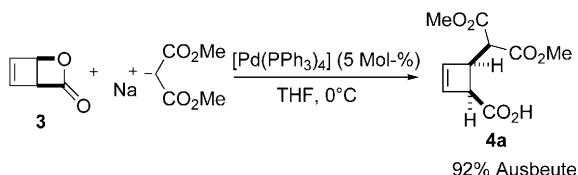
Aufbauend auf diesem Ergebnis, das einer stereoselektiven Synthese von hochfunktionalisierten Cyclobutenen in nur zwei Stufen entspricht, testeten wir eine Serie von Nucleophilen (Tabelle 1). Zur einfacheren Reinigung und Analytik wurden die meisten der direkt erhaltenen Säuren **4** mit Thionylchlorid und Methanol in die Methylester **5** überführt. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wird, ist eine Reihe von aktivierte Methylenverbindungen für diese Reaktion geeignet –

[*] Dr. F. Frébault,^[+] Dr. M. Luparia,^[+] M. T. Oliveira, Dr. R. Goddard, Dr. N. Maulide
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2999
E-Mail: maulide@mpc-muelheim.mpg.de
Homepage: <http://www.kofo.mpg.de/maulide>

[+] Die Autoren trugen zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit bei.

[**] Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft und dem Max-Planck-Institut für Kohlenforschung für die Finanzierung unserer Forschung sowie den HPLC-, NMR- und Röntgenanalyse-Abteilungen des MPI Mülheim. Dr. W. Klotzbücher (MPI Mülheim) danken wir für photochemisches Equipment, U. Specht für die Unterstützung bei den photochemischen Experimenten und der ANKA-Synchrotronenrichtung, Karlsruhe, für Messzeit.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201000911> zu finden.



Schema 3. Erstes Ergebnis bei Versuchen zur katalytischen Funktionalisierung von Lacton **3**.

Tabelle 1: Substratspektrum der katalytischen Alkylierung von Lacton **3**.^[a]

Nr.	R	R'	EWG	Produkt	Ausb. [%] ^[b]
1	Me	H	CO ₂ Me	4a	[92]
2	Bn	H	CO ₂ Bn	4b	[47]
3	tBu	H	CO ₂ tBu	4c	[42]
4	Et	Me	CO ₂ Et	5d	80
5		Et		4e	[90]
6		nBu		5f	74
7		Bn		5g	83
8		Allyl		5h	76
9	Me	CH ₂ C ₆ H ₄ (4-NO ₂)	CO ₂ Me	5i	59
10		-CH ₂ -CH≡CH		5j	88
11	Et	CH ₂ CO ₂ Et	CO ₂ Et	5k	51
12	Me	H	CONPh ₂	5l	46 ^[c]

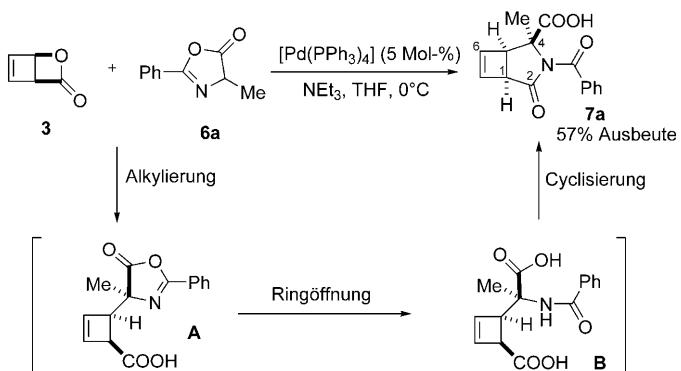
[a] Alle Reaktionen wurden, falls nicht anders erwähnt, in einem Maßstab von 0.1 oder 0.2 mmol mit 5 Mol-% [Pd(PPh₃)₄], 2.0 Äquivalenten NaH und 2.2 Äquivalenten Nucleophil bei 0°C durchgeführt. Bn = Benzyl, Me = Methyl, Et = Ethyl, Ph = Phenyl. [b] Ausbeute an reinem isoliertem Produkt. Ausbeuten in Klammern beziehen sich auf analytisch reine Carbonsäuren **4**, die als Rohprodukt erhalten wurden. [c] Verbindung **5l** wurde als ein einzelnes Diastereomer nach Methylierung erhalten.^[8]

trotz der ausgeprägten Instabilität von Lacton **3**. Die elektronenziehenden Substituenten R konnten variiert werden (Tabelle 1, Nr. 1–3 und 12), und substituierte Nucleophile führten problemlos zur Bildung von quartären Kohlenstoffzentren (Tabelle 1, Nr. 4–11). Bedeutsam ist, dass Alkyl-, Benzyl-, Acetat-, Allyl- und Homopropargylgruppen gut toleriert wurden. Des Weiteren wurde hohe Diastereoselektivität verzeichnet, wenn die Carbonylgruppen des Nucleophils nicht identisch waren (Tabelle 1, Nr. 12).

Die hohe Atomökonomie dieser Reaktionsfolge, ausgehend von 2-Pyron (**2**), geht mit einem signifikanten Anstieg der molekularen Komplexität unter Verwendung einfacher Ausgangsmaterialien einher. Damit bot es sich an, die Syntheseroute zum Aufbau biologisch relevanter Substrukturen zu nutzen, so etwa von Cyclobutenaminosäuren. Tatsächlich hat man vor kurzem das biologische Potenzial von Aminosäuren mit gespannten Ringen erkannt.^[12] Uns erschienen Azlactone als geeignete Nucleophile, um komplexe Aminosäuregerüste aufbauen zu können.

Bei der Umsetzung von Lacton **3** mit Azlacton **6a** unter den Bedingungen aus Schema 3 entstand ein neues Produkt, das wir zunächst als die alkylierte Säure **A** vermuteten

(Schema 4). Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse zeigte jedoch, dass es sich um den umgelagerten Azabicyclus **7a** handelte.^[11] Offenbar folgt auf eine Spaltung der Azlacton-einheit des angenommenen Produkts **A** eine ungewöhnlich



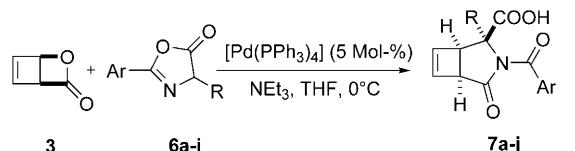
Schema 4. Alkylierung von Lacton **3** mit Azlacton **6a** mit unerwarteter Umlagerung.

einfach ablaufende Cyclisierung zum Lactam **7a** (Schema 4). Unseres Wissens ist eine solche Umlagerung bislang unbekannt in der Chemie der Azlactone.^[13]

Ein weiterer interessanter Aspekt war die sehr hohe Diastereoselektivität dieser Reaktion. Die sorgfältige Analyse des Rohprodukts von **7a** ergab nur einen geringen Anteil (typischerweise $\leq 10\%$) des an C4 epimeren Lactams (Schema 4). Es handelt sich hierbei um einen seltenen Fall von hoher doppelter Diastereoselektivität in Reaktionen von Azlactonen ohne Einsatz externer chiraler Liganden (siehe unten).^[14]

Die Untersuchung des Substratspektrums deckte eine Reihe von Trends auf (Tabelle 2).^[10] Interessanterweise spielt der aromatische Rest des angreifenden Azlacton-Nucleophils

Tabelle 2: Substratspektrum der katalytischen Synthese der Azabicyclen **7**.^[a]

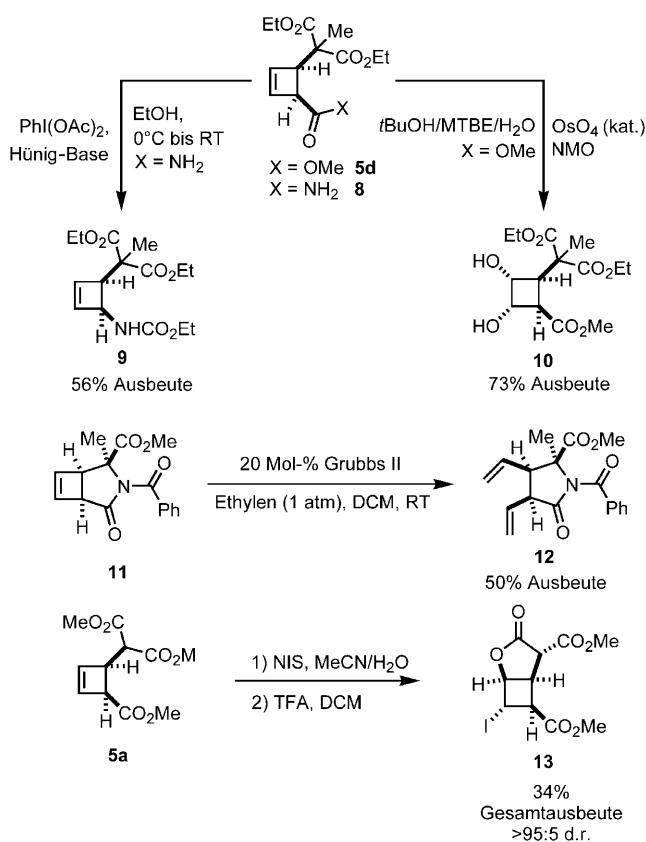


Nr.	Azlacton	Ar	R	Produkt	Ausb. [%] (d.r.) ^[b]
1	6a	Ph	Me	7a	57 (90:10)
2	6b	(4-OMe)C ₆ H ₄		7b	37 (90:10)
3	6c	(3,5-CF ₃)C ₆ H ₃		7c	45 (91:9)
4	6d	(4-NO ₂)C ₆ H ₄		7d	68 (93:7)
5	6e	Ph	Bn	7e	26 (> 95:5)
6	6f	(4-NO ₂)C ₆ H ₄	Bn	7f	46 (95:5)
7	6g		Et	7g	54 (93:7)
8	6h		Bu	7h	57 (94:6)
9	6i	(CH ₂) ₂ Ph		7i	47 (88:12)
10	6j		Allyl	7j	56 (90:10)

[a] Alle Reaktionen wurden, falls nicht anders erwähnt, in einem Maßstab von 0.2 mmol mit 5 Mol-% [Pd(PPh₃)₄], 2.0 Äquivalenten NEt₃ und 2.25 Äquivalenten **6** bei 0°C durchgeführt. [b] Ausbeute an reinem, diastereomerenreinem isoliertem Produkt; d.r.-Werte beziehen sich auf das Rohprodukt.

eine wichtige Rolle (Tabelle 2, Nr. 1–4), und beim Übergang von elektronenschiebenden Substituenten (*p*-OMe) zu induktiv elektronenziehenden (*p*-CF₃), neutralen (H) und stark elektronenziehenden Substituenten (*p*-NO₂) wurden beinahe 10% Ausbeutedifferenz verzeichnet. Dass es sich dabei um keinen einfachen Umsatzeffekt handelte, wurde bei der Analyse der NMR-Spektren der Rohprodukte deutlich, die wesentlich weniger Nebenprodukte anzeigen, wenn *p*-Nitroazlacton **6d** eingesetzt wurde. Dieser Effekt^[15] trat auch bei anderen Substraten deutlich hervor (vgl. z.B. Nr. 5 und 6 in Tabelle 2), sodass wir den Nitrophenyl-Rest für alle weiteren Untersuchungen des Substratspektrums einsetzen. Bezuglich des Substituenten R wurden Alkyl-, Allyl- und Benzylgruppen toleriert (Tabelle 2, Nr. 6–10).

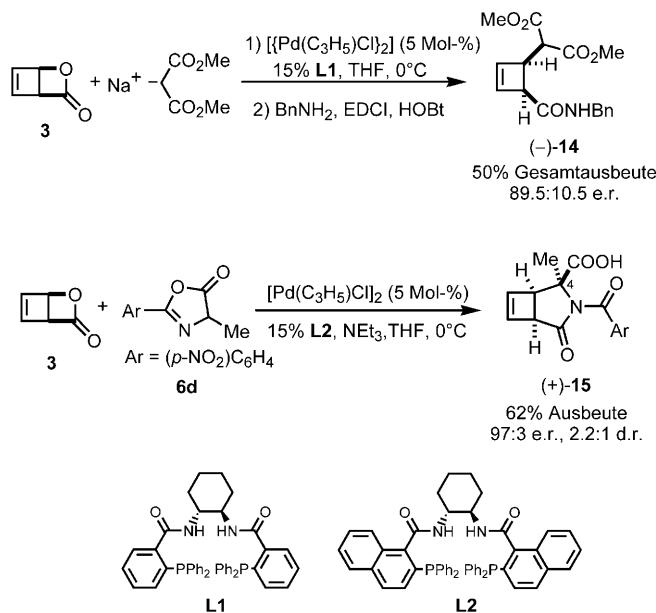
Die durch diese einfache Sequenz erhaltenen Addukte konnten in einer Vielzahl von Folgereaktionen eingesetzt werden, die die latente Reaktivität der gebildeten funktionalen Gruppen nutzen (Schema 5). Beispielsweise konnte die gespannte Doppelbindung im Cyclobuten **5d** mühelos dihydroxyliert werden, wodurch das tetrasubstituierte Cyclobutan **10** in guter Ausbeute und mit vollständiger Kontrolle aller vier Stereozentren gewonnen wurde. Im Hinblick auf biologisch relevante Strukturen wurde das Amid **8** einer Hofmann-Umlagerung unterzogen und lieferte problemlos die vollständig geschützte, sterisch gespannte Cyclobutengamma-aminosäure **9**.^[16]



Schema 5. Folgereaktionen der erhaltenen Additionsprodukte.
MTBE = Methyl-*tert*-butylether, DCM = Dichlormethan, NIS = *N*-Iodsuccinimid, TFA = Trifluoressigsäure.

Weitere Experimente bekräftigen den präparativen Nutzen der Cyclobuten-Doppelbindung und zeigen Anwendungsmöglichkeiten dieser Methode in der Totalsynthese auf. So lieferte die Ringöffnungsmetathese/Kreuzmetathese^[17] des Azabicyclus **11** unter Ethylenatmosphäre (1 atm) in Gegenwart des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation diastereomerenreines Pyrrolidin **12**, dessen Struktur an Derivate der Kain- und Domoinsäure erinnert.^[18] Eine zweistufige Halolactonisierung des Triesters **5a** führte zum Bicyclus **13**, der die Gerüststruktur von Pestalotiopsis A aufweist.^[19] Die Tatsache, dass präparativ relevante Strukturen in nur drei einfachen Synthesestufen aus 2-Pyron erhalten werden können, belegt das Leistungsvermögen dieses Ansatzes.

Schließlich gaben erste Experimente ermutigende Ergebnisse im Hinblick auf die Entwicklung einer asymmetrischen Variante (Schema 6). Der Austausch des Palladium-



Schema 6. Erste Ergebnisse zur asymmetrischen Alkylierung von Lacton **3**. Die absolute Konfiguration der Hauptenantiomere **(-)-14** und **(+)-15** wurde nicht bestimmt. EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid.

systems durch ein Katalysatorsystem aus dimerem $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2]$ und dem Trost-Liganden (*R,R*)-**L1** führte bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen zur Bildung von **(-)-14** (isoliert als das Benzamidderivat) mit einem Enantiomerenverhältnis von 89.5:10.5^[20] (Schema 6; die absolute Konfiguration des Hauptenantiomers wurde nicht bestimmt). Die Umsetzung des Azlactons **6a** unter Einsatz des Liganden (*R,R*)-**L2** lieferte den Azabicyclus **(+)-15** mit einem beeindruckenden Enantiomerenverhältnis von 97:3 (Schema 6). Interessanterweise war die starke asymmetrische Induktion des Liganden **L2** in der Lage, die inhärent hohe Diastereo-selektivität des racemischen Prozesses stark zu beeinflussen (siehe Schema 4 und Tabelle 2), sodass ein nahezu 2:1-Diastereomerenverhältnis von C4-Epimeren erhalten wurde (abgebildet in Schema 6 ist das Hauptdiastereomer; die absolute Konfiguration des Hauptenantiomers wurde nicht be-

stimmt). Die Ursache dieses Effekts ist nicht klar, aber die Aussicht auf Abschwächung oder sogar Aufhebung der inhärenten Diastereopräferenz in der Kupplung des Lactons **3** mit Nucleophilen durch die Wahl eines geeigneten Liganden ist außerordentlich spannend und wird weiter untersucht werden.

Zusammenfassend haben wir eine neue und direkte Synthese von funktionalisierten Cyclobutenen entwickelt. Um dieses Ziel zu erreichen, spielte die Palladium-Katalyse eine entscheidende Rolle, um die Instabilität des empfindlichen Lactons **3** zu „bändigen“. Der hier vorgestellte Prozess kombiniert die Effizienz sauberer, äußerst leistungsfähiger photochemischer Umsetzungen mit der hohen Selektivität der Metallkatalyse und sollte breite Anwendung in der Synthese finden. Die Reaktionssequenz besitzt eine ausgezeichnete Atomeffizienz und geht von preisgünstigen und leicht verfügbaren, achiralen „flachen“ Pyronen aus, um vielseitige Produkte von hohem präparativem Nutzen zu erzeugen. Weiterentwicklungen der Methode und die Entwicklung verwandter Reaktionssequenzen, die auf das Lacton **3** und dessen Derivate zurückgreifen, sowie Anwendungen in der Totalsynthese biologisch relevanter Zielmoleküle sind derzeit Gegenstand unserer Arbeiten.

Eingegangen am 12. Februar 2010,
veränderte Fassung am 12. März 2010
Online veröffentlicht am 13. Juli 2010

Stichwörter: Azlactone · Cyclobutene · Palladium · Photochemie · Stereoselektive Reaktionen

- [1] a) V. M. Dembitsky, *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1–33; b) T. V. Hansen, Y. Stenstrøm, in *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol. 5 (Eds.: H. Baltes, W. Göpel, J. Hesse), Elsevier, Amsterdam, **1996**, S. 1–38; Übersichtsartikel: c) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1538; d) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1484.
- [2] a) D. Belluš, B. Ernst, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 820–850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 797–827; b) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 793–811.
- [3] a) N. Gauvry, C. Lescop, F. Huet, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5207–5218; b) A. de Meijere, in *Carbocyclic Four-membered Ring Compounds, Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*, Vol. 17f, Thieme, Stuttgart, **1997**; c) J. P. Hehn, C. Müller, T. Bach in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albinia, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 171–215; d) T. Bach, *Synthesis* **1998**, 683–703; Beispiele für übergangsmetallkatalysierte Reaktionen zur Bildung von Cyclobutenprodukten: e) A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244–8245; f) M. Shi, L. P. Liu, J. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7430–7431; g) O. Debleds, J. M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1562–1563; h) A. Masarwa, A. Fürstner, I. Marek, *Chem. Commun.* **2009**, 5760–5762; i) Y. T. Lee, T. K. Kang, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7922–7934, zit. Lit.
- [4] Grandisol: a) J. H. Tumlinson, D. D. Hardee, R. C. Gueldner, A. C. Thompson, P. A. Hedin, J. P. Minyard, *Science* **1969**, *166*, 1010–1012; unbenanntes Illudan: b) F. Bohlmann, M. Grenz, P. Wegner, J. Jakupovic, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2008–2020; Illudosin: c) A. Amone, R. Cardillo, G. Nasini, O. V. de Pava, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1787–1791; Pestalotiopsis A:

- d) M. Pulici, F. Sugawara, H. Koshino, J. Uzawa, S. Yoshida, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2122–2124.
- [5] Verwandte Beispiele von [2+2]-Alkin-Enon- oder Halogenolefin-Enon-Cycloadditionen: a) J. D. White, M. A. Avery, J. P. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5486–5489; b) J. D. White, J. Kim, N. E. Drapela, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8665–8671; c) G. Mehta, K. Sreenivas, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 703–706; d) M. Inoue, T. Sato, M. Hirama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10772–10773; e) R. Alibés, P. de March, M. Figueiredo, J. Font, M. Racamonde, T. Parella, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1449–1452.
- [6] a) M. E. Jung, A. W. Sledeski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 589–591; b) F. Binns, R. Hayes, K. J. Hodgetts, S. T. Saengchantara, T. W. Wallace, C. J. Wallis, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3631–3658; c) M.-E. Gourdel-Martin, C. Comoy, F. Huet, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 403–404; d) J. E. Baldwin, R. C. Burrell, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7139–7144; e) S. Ogawa, D. Urabe, Y. Yokokura, H. Arai, M. Inoue, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3602–3605.
- [7] a) E. J. Corey, J. Streith, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 950–951; weitere Studien zur photochemischen Umwandlung von **2** in **3**: b) H. Javaheripour, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1844–1850; c) W. H. Pirkle, L. H. McKendry, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1179–1186; d) B. R. Arnold, C. E. Brown, J. Lusztyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1576–1577. Unseres Wissens ist bislang nur ein Bericht über die Lactonöffnung von **3** literaturbekannt (mit konzentrierter HCl; Ausbeuten wurden nicht erwähnt).^[7b]
- [8] Weitere Details sind in den Hintergrundinformationen verfügbar.
- [9] Zur palladiumkatalysierten Allylsubstitution: a) J. Tsuji, in *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **1996**, Kap. 4, S. 290–404; b) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089–1122; c) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ed.: I.Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 325; d) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [10] Siehe Hintergrundinformationen.
- [11] Die Strukturen von **4a** und **7a** wurden durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Hintergrundinformationen). CCDC 765516 (**4a**) und CCDC 765517 (**7a**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [12] Zur Verwendung von α,α -disubstituierten (quartären) α -Aminosäuren in Peptidmimetika: a) B. M. Trost, X. Ariza, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727–10737, zit. Lit.; Übersichtsartikel über α,α -disubstituierte (quartäre) α -Aminosäuren: b) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599; c) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732; d) Y. Ohfune, T. Shinada, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127–5143; e) H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406–430.
- [13] Für eine entfernt verwandte Transformation siehe: S. Cabrera, E. Reyes, J. Alemán, A. Milelli, S. Kobbelgaard, K. A. Jorgenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031–12037.
- [14] Zum Vergleich: In einer verwandten Reaktion erzielten Trost und Lee mit dem achiralen Komplex $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ein Diastereomerenverhältnis von 1:1.6 (das unseres Wissens einzige literaturbekannte Diastereomerenverhältnis für eine Reaktion dieses Typs): B. M. Trost, C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12191–12201.
- [15] Der genaue Ursprung dieses bislang unbekannten Effekts ist noch unklar.
- [16] Ausgewählte Arbeiten über Cyclobutanaminosäuren: a) M. Martín-Vilà, E. Muray, G. P. Aguado, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giralt, R. M. Ortúñoz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3569–3584; b) S. Izquierdo, F. Rúa,

- A. Sbai, T. Parella, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortúñoz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963–7971; c) D. J. Aitken, C. Gauzy, E. Pereira, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2359–2361; d) A. Avenoza, J. H. Bustos, N. Canal, J. M. Peregrina, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 330–333; e) A. Mondière, R. Peng, R. Remuson, D. J. Aitken, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1088–1093; f) E. Torres, E. Gorrea, E. Da Silva, P. Nolis, V. Branchadell, R. M. Ortúñoz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2301–2304; g) B. Basler, O. Schuster, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9798–9808; Cyclobuten-Nucleoside: h) M.-E. Gourdel-Martin, F. Huet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2166–2172; Cyclobuten-Analoga von Acetylcholin: i) J. G. Cannon, D. M. Crockatt, J. P. Long, W. Maixner, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1091–1094.
- [17] Ausgewählte Arbeiten: a) R. O. Jeon, D. Rayabarapu, A. Rolfe, K. Volp, I. Omar, P. R. Hanson, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4992–5000; b) G. Barbe, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873–13875; c) H. Ovaa, C. Stapper, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, S. Blechert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7503–7518.
- [18] a) A. F. Parsons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4149–4174; b) J. Clayden, B. Read, K. R. Hebditch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5713–5724.
- [19] Ausgewählte Studien zur Synthese von Pestalotiopsis A: a) D. Johnston, E. Couché, D. J. Edmonds, K. W. Muir, D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 328–337; b) T. M. Baker, D. J. Edmonds, D. Hamilton, C. J. O'Brien, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5713–5715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5631–5633; c) L. A. Paquette, G. D. Parker, T. Tei, S. Dong, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7125–7134; d) L. A. Paquette, S. Dong, G. D. Parker, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7135–7147; die bislang einzige abgeschlossene Totalsynthese: e) K. Takao, N. Hayakawa, R. Yamada, T. Yamaguchi, U. Morita, S. Kawasaki, K.-i. Tadano, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3474–3477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3426–3429.
- [20] Hierbei handelt es sich sehr wahrscheinlich um ein Beispiel für eine dynamische kinetische asymmetrische Transformation (DYKAT) vom Typ II. Für allgemeine Übersichten über dynamische kinetische Racematspaltungen siehe: a) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475–1490; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8921–8927; ein spezieller Übersichtsartikel über Pd und DYKAT: c) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Acta Polym. Alm. Chimica Acta* **2007**, *40*, 59–72; für eine Klassifizierung der DYKAT-Mechanismen siehe: d) J. Steinreiber, K. Faber, H. Grieng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8060–8072.