

Cyclobutane in der Katalyse

Tobias Seiser, Tanguy Saget, Duc N. Tran und Nicolai Cramer*

C-C-Aktivierung · Cyclobutane · Homogene Katalyse ·
Ringerweiterungen · Ringspannung

Professor Barry M. Trost
zum 70. Geburtstag gewidmet

Ein hoch geschätztes Prinzip in der organischen Chemie ist das Ausnutzen von Ringspannung als Triebkraft, um chemische Reaktionen zu erleichtern. Die bekanntesten und am häufigsten genutzten Verbindungsklassen in dieser Hinsicht sind Epoxide und Cyclopropane. Cyclobutane haben dieser Entwicklung relativ lange hinterhergehinkt, doch in den letzten zehn Jahren wurde eine steigende Zahl an bemerkenswerten Reaktionen entwickelt, die Vierringe als Substrate verwenden. Dieser Kurzaufsatz fasst entsprechende katalytische Reaktionen, von Lewis- über Brønsted-Säure-katalysierte bis hin zu enzymatischen Prozessen, zusammen. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf Übergangsmetallkatalysierten C-C Bindungsinsertionen und β -Kohlenstoff-Eliminierungen. Diese Reaktionen ermöglichen faszinierende Folgeprozesse, die zu vielseitigen Synthesebausteinen führen.

1. Einleitung

Kleine und gespannte Moleküle haben die Aufmerksamkeit von Generationen von Chemikern mit theoretischen und praktischen Interessen auf sich gezogen.^[1] Cyclopropan hat bei den Carbocyclen das meiste Interesse auf sich vereint, während Cyclobutan^[2] relativ unterschätzt wurde. Dies ist insofern überraschend, als Cyclobutan oftmals als „großer Bruder“ des Cyclopropan angesehen wird und diesem bezüglich seiner Eigenschaften und Reaktivität ähnelt (Abbildung 1). Interessanterweise ist die Energie der Ringspannung des Cyclobutans ($26.7 \text{ kcal mol}^{-1}$) annähernd so groß wie diejenige von Cyclopropan ($27.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Dieses überraschende Resultat kann durch eine Aufteilung der Spannung in C-C- und C-H-Bindungsanteile erklärt werden.^[3] Während die gesamte C-C-Bindungsspannung für Cyclopropan um $10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ höher ist als für Cyclobutan, wird dieser Unterschied weitgehend durch die stärkeren C-H-Bindungen kompensiert ($8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[4] Bemerkenswert ist auch die Reduktion der Ringspannung durch den Thorpe-Ingold-Ef-

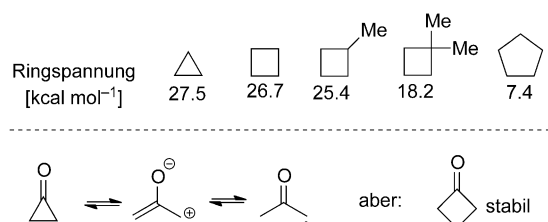


Abbildung 1. Vergleich der Ringspannungen und Eigenschaften kleiner Ringe.

fekt einer *gem*-Dimethyl-Substitution im Cyclobutan um mehr als 8 kcal mol^{-1} .^[5] Die bei Ringerweiterungen oder Ringöffnungen freiwerdende Energie ist eine geschätzte Triebkraft, um ansonsten schleppend verlaufende Reaktionen zu beschleunigen oder gar erst zu ermöglichen. Während Cyclopropanon als instabile Verbindung über das Oxyallyl- oder Diradikal-Valenztautomer reagiert, ist Cyclobutanon hingegen stabil. Allerdings hat es eine erhöhte Carbonylaktivität, die eher dem Verhalten von Aldehyden als dem von Ketonen ähnelt.

Unter den Klassikern cyclobutanhaltiger Verbindungen ist Cuban (**1**) mit seinen sechs Vierringen ein erstklassiges Beispiel für ein künstliches hochgespanntes Cyclobutanderivat (Abbildung 2).^[6] Dieses Motiv kommt auch in Naturstoffen, von einfachen Terpen-Massenprodukten wie α -Pinen (**2**) bis hin zu exotischen und faszinierenden Ladderanen, vor.^[7] Deren berühmtester Vertreter ist Pentacycloanmonsäure (**3**), die fünf anellierte Cyclobutanringe enthält.^[8]

[*] Prof. Dr. N. Cramer
Laboratory of Asymmetric Catalysis and Synthesis
EPFL SB ISIC LCSA, BCH 4305, CH-1015 Lausanne (Schweiz)
Fax: (+41) 216939700
E-Mail: Nicolai.Cramer@epfl.ch
Homepage: <http://isic.epfl.ch/lcsa>
T. Seiser, T. Saget, D. N. Tran
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, CH-8093 Zürich (Schweiz)

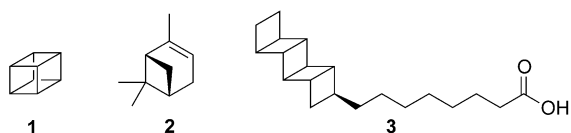


Abbildung 2. Markante Beispiele für Moleküle mit Cyclobutylgruppen.

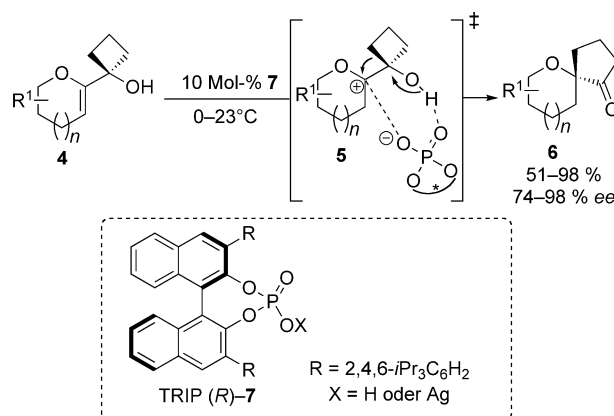
Diese Substrate haben nicht nur die Entwicklung neuer Synthesemethoden für Cyclobutane beflügelt, sondern hat auch Vierringe als interessante Substratklasse näher in den Fokus gerückt. Heutzutage ermöglichen mehrere komplementäre Methoden einen effizienten Zugang zu Cyclobutanen. Die bekanntesten sind entweder photochemische oder über Ketene verlaufende [2+2]-Cycloadditionen.^[9] Vor kurzem haben sich übergangsmetallkatalysierte Cyclobutansynthesen, wie etwa die von Baudoin und Mitarbeitern^[10] beschriebene C(sp³)-H-Funktionalisierung oder Gold-katalysierte Reaktionen der Gruppen von Echavarren^[11a] und Toste^[11b] dazugesellt. Dieser Kurzaufsatz betrachtet die Entwicklung katalytischer Reaktionen an Substraten mit Cyclobutanringen. Insbesondere werden Reaktionen betrachtet, in denen die Vierringe erweitert oder als Vier-Kohlenstoffatom-Komponente verwendet werden. Im folgenden Abschnitt werden 1,2-Kohlenstoff-Wanderungen behandelt, die durch eine Reihe von Katalysatoren eingeleitet werden können. Abschnitt 3 hebt Fortschritte in der übergangsmetallkatalysierten C-C-Bindungsaktivierung von Cyclobutanen hervor. Im letzten Abschnitt werden jüngere Entwicklungen zu enantioselektiven Baeyer-Villiger-Oxidationen von Cyclobutanonen diskutiert.

2. Ringerweiterungen durch 1,2-Kohlenstoff-Wanderungen

Die Ringspannung des Cyclobutangerüsts macht seine σ -Bindungen anfällig für Wagner-Meerwein-Umlagerungen von Cyclobutylmethylcarbeniumionen. Diese Intermediate lassen sich durch eine Bandbreite von verschiedenen Katalysatoren erzeugen.

2.1. Organokatalytische Umlagerungen

Tu et al. entwickelten 2009 eine in hohen Ausbeuten und Selektivitäten verlaufende Brønsted-Säure-katalysierte enantioselektive Umlagerung von Cyclobutanolen **4** zu den chiralen spirocyclischen Ethern **6** (Schema 1).^[12] Die Autoren



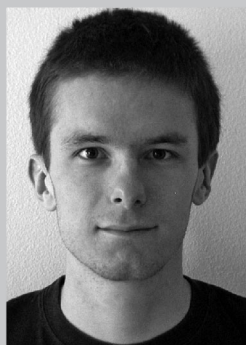
Schema 1. Enantioselektive Semipinacol-Umlagerung.



Tobias Seiser studierte Chemie an der Universität Stuttgart, der TU Dresden und der ECPM Strasbourg (Frankreich). Nach Abschluss seiner Diplomarbeit bei Prof. Peter Metz an der TU Dresden begann er 2008 mit seiner Dissertation bei Prof. Nicolai Cramer an der ETH Zürich. Er ist an Rhodium-katalysierten C-C-Bindungsaktivierungen interessiert.



Duc N. Tran studierte Chemie am Institut Universitaire de Technologie du Mans (Frankreich). 2006 wechselte er an die ENSC Montpellier, wo er 2009 mit einem MSc und einem „diplôme d'ingénieur“ abschloss. Anschließend begann er seine Dissertation bei Prof. Nicolai Cramer auf dem Gebiet der enantioselektiven Übergangsmetallkatalyse.



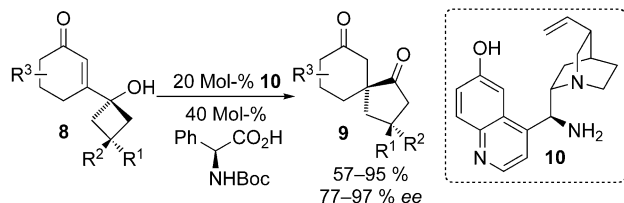
Tanguy Saget graduierte 2008 von der ENSC Montpellier, Frankreich. Mit einem Masterstipendium der EPFL (Schweiz) arbeitete er bei Prof. Jérôme Waser an kationischen Cyclisierungen. 2009 begann er seine Doktorarbeit über asymmetrische C-H-Funktionalisierungen unter Anleitung von Prof. Nicolai Cramer an der ETH Zürich und seit 2011 an der EPFL.



Nicolai Cramer fertigte seine Doktorarbeit zwischen 2003 und 2005 bei Prof. Sabine Laschat an der Universität Stuttgart an. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Barry M. Trost in Stanford begann er 2007 seine unabhängige Forschung als Habilitant am Lehrstuhl von Prof. Erick M. Carreira an der ETH Zürich. Im Oktober 2010 wechselte er auf seine aktuelle Stelle als Assistenzprofessor an der EPF Lausanne. Sein Forschungsinteresse umfasst die Entwicklung selektiver C-H- und C-C-Bindungsaktivierungen.

schlagen vor, dass die Protonierung des Enoleters durch den chiralen Phosphorsäurekatalysator **7** die 1,2-Wanderung einleitet. Als Erklärung der starken asymmetrischen Induktion geben sie Wasserstoffbrücken im chiralen Ionenpaar-Übergangszustand **5** an.

Tus Gruppe erweiterte anschließend die Reaktion auf vinyloge α -Hydroxyketone **8**, um chirale spirocyclische Diketone **9** mit quartären Kohlenstoffzentren zu erhalten (Schema 2).^[13] Ein Katalysatorsystem mit dem Chinona-Alkaloid **10** erwies sich hierbei als sehr effizient. Der Zusatz der chiralen Carbonsäure *N*-Boc-L-Phenylglycin als Kokatalysator ist erforderlich, um hohe Enantioselektivitäten zu erzielen.

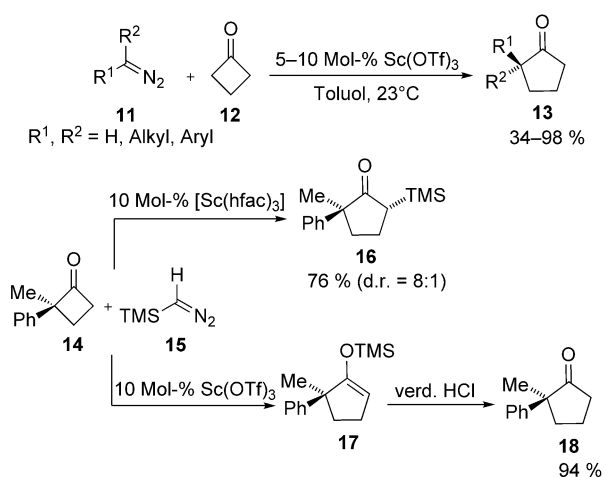


Schema 2. Asymmetrische vinyloge α -Ketol-Umlagerung. Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

2.2. Lewis-Säure-katalysierte Ringöffnungen

2.2.1. Homologisierung von Cyclobutanen

Die Reaktion von Diazoalkanen mit cyclischen Ketonen ist eine gut etablierte Methode für Ringerweiterungen. Kürzlich haben Kingsbury und Moebius eine sehr milde und katalytische Methode vorgestellt, um substituierte Cyclopentanone **13** ausgehend von Cyclobutanon (**12**) zu erhalten (Schema 3).^[14a] Mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ als Lewis-Säure-Katalysator lässt sich eine breite Palette an einfach und doppelt substituierten Diazoalkanen **11** umsetzen. Bemerkenswerterweise erhält man mit Trimethylsilyldiazomethan (**15**) unter Einsatz



Schema 3. Scandium(III)-katalysierte Ringerweiterung von Cyclobutanen. hfac = 1,1,1,5,5,5-Hexafluoropentan-2,4-dionat; OTf = Trifluormethansulfonat; TMS = Trimethylsilyl.

unterschiedlicher Sc^{III} -Salze in hohen Regio- und Diastereoselektivitäten entweder β -Ketosilane **16** oder Silylenolether **17**.^[14b]

2.2.2. Formale [4+2]-Cycloadditionen mit polarisierten Cyclobutanen

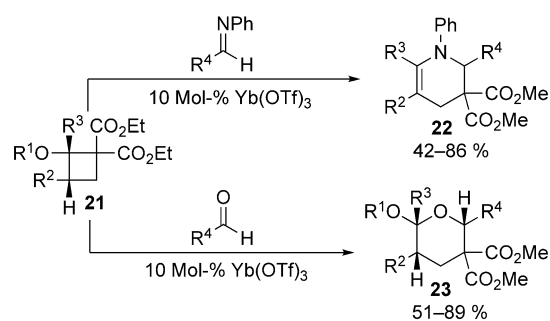
Lewis-Säure-katalysierte [3+2]-Cycloadditionen von Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen sind gut beschrieben.^[15] Kürzlich konnte das Reaktionsprinzip auch auf Cyclobutane ausgedehnt werden. Johnson, Christie und Pritchard haben unabhängig voneinander [4+2]-Cycloadditionen von Cyclobutanen **19** mit Aldehyden beschrieben (Schema 4).^[16] Die Cycloadditionsprodukte **20** wurden unter



Schema 4. Formale [4+2]-Cycloaddition von Cyclobutanen und Aldehyden.

milden Bedingungen in exzellenten Diastereoselektivitäten erhalten. Während Johnson und Parsons aryl- und vinylsubstituierte Cyclobutane verwendeten, um die während der Reaktion auftretende Ladung zu stabilisieren,^[16a] berichteten Christie, Pritchard et al. über eine vergleichbare Reaktivität von Cyclobutanen, die mit einem Cobalt-Alkin-Komplex substituiert waren.^[16b]

2010 erweiterte die Gruppe um Pagenkopf die Anwendungsbreite dieser Strategie. Sie setzten alkoxy-substituierte Cyclobutane **21** mit Iminen oder Aldehyden um, um Tetrahydropyridine **22**^[17a] bzw. Tetrahydropyranen **23**^[17b] in exzellenten Selektivitäten zu erhalten (Schema 5).

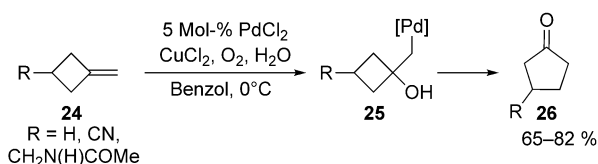


Schema 5. Zugang zu Tetrahydropyridinen und Tetrahydropyranen durch formale [4+2]-Cycloadditionen.

2.3. Übergangsmetallkatalysierte Ringerweiterungen

2.3.1. Palladium(II)-katalysierte oxidative Ringerweiterungen

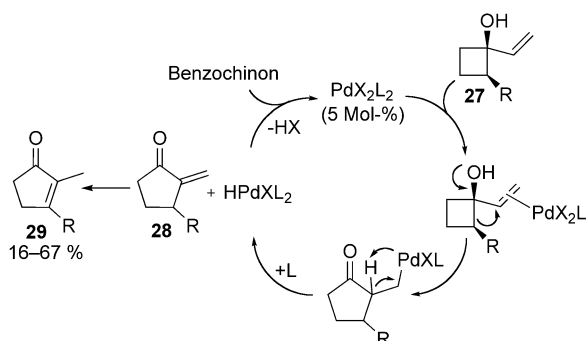
Die erste übergangsmetallkatalysierte Ringerweiterung wurde 1977 von Grigg und Boontanonda beschrieben.^[18] Unter ähnlichen Bedingungen wie bei einer Wacker-Oxidation geht das Methylcyclobutan **24** in guten Ausbeuten eine



Schema 6. Pd-katalysierte oxidative Ringerweiterung.

Pd^{II}-katalysierte Ringerweiterung zum Cyclopentanon **26** ein (Schema 6).

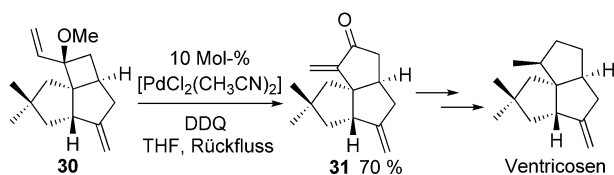
Mitte der 1980er Jahre entdeckten Clark und Thiensathit, dass Pd^{II}-Komplexe sich eignen, um 1-Vinylcyclobutanol **27** oxidativ in Methylcyclopentanone **28** umzuwandeln. Diese isomerisieren anschließend zu den Cyclopentenonen **29** (Schema 7).^[19] Das stöchiometrische Oxidationsmittel Benzochinon oxidiert Pd⁰ wieder zu Pd^{II} und schließt somit den Katalysezyklus.



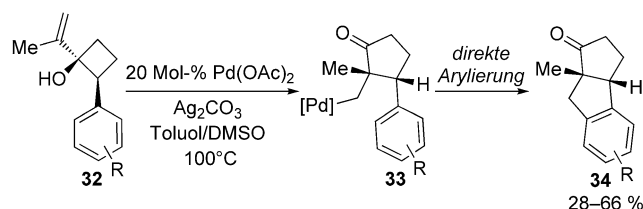
Schema 7. Oxidative Ringerweiterung von Vinylcyclobutanolen **27**.

Seit dieser Arbeit wurden verwandte Methoden^[20] und Anwendungen der Ringerweiterung in der Naturstoffsynthese publiziert.^[21] Beispielsweise überführten Toste und Mitarbeiter im Zug einer Ventricosen-Synthese die Verbindung **30** in **31** (Schema 8). Hierbei fanden Sie heraus, dass die Hydroxygruppe als Methylether geschützt werden muss, um eine selektive Wanderung der höher substituierten C-C-Bindung gegenüber der weniger substituierten zu erzwingen.^[21a]

Kürzlich haben Orellana und Mitarbeiter die Ringerweiterung mit einer direkten Arylierung eines benachbarten aromatischen Substituenten gekoppelt. Diese Strategie gibt Zugang zu Benzoquinanen in moderaten Ausbeuten.^[22] Da keine β -Wasserstoff-Eliminierung ausgehend von dem durch die einleitende 1,2-Wanderung gebildeten Intermediat **33** möglich ist, wird eine C-H-Bindung des aromatischen Rings



Schema 8. Anwendung in der Ventricosen-Synthese nach Toste et al. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyanbenzochinon.

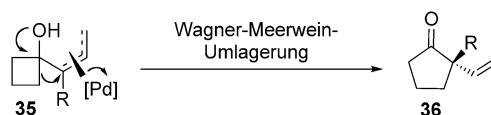


Schema 9. Dominoreaktion aus Ringerweiterung und direkter Arylierung.

aktiviert (Schema 9). Eine reduktive Eliminierung ergibt schließlich das gewünschte Benzoquinan **34**. Hierbei sollte man auch einen möglichen alternativen Mechanismus, der über eine β -Kohlenstoff-Eliminierung verläuft, in Betracht ziehen (siehe dazu Abschnitt 3.2.3).

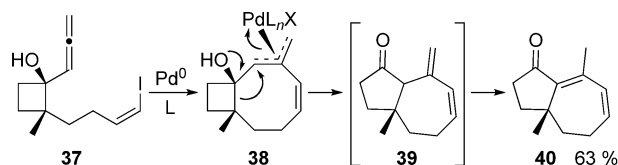
2.3.2. Palladium(o)-katalysierte Ringerweiterungen

Eine weitere grundsätzliche Möglichkeit, Ringerweiterungen von Cyclobutanolen zu induzieren, besteht in der Erzeugung eines π -Allylpalladium-Intermediats **35** (Schema 10). Solche Spezies gehen bereitwillig Wagner-Meerwein-Umlagerungen zu Cyclopentanonen **36** ein.



Schema 10. Ringerweiterung von π -Allylpalladium-Verbindungen.

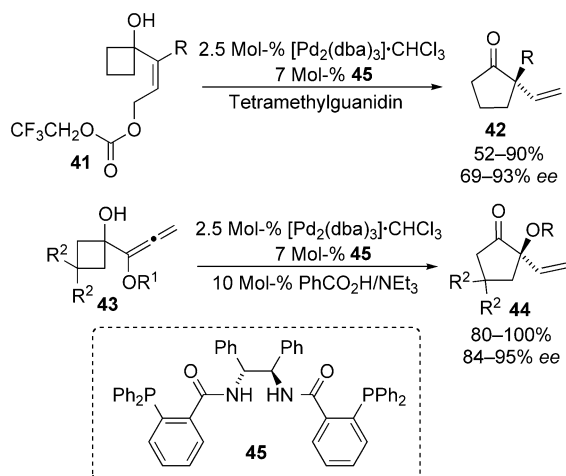
Nemoto et al. erkannten die Bedeutung dieses Ansatzes als Erste.^[23] Eine intramolekulare Carbopalladierung des Allens **37** führt zu dem π -Allylpalladium-Intermediat **38** (Schema 11). Die Wagner-Meerwein-Umlagerung ergibt



Schema 11. Carbopalladierung von Allenen eignen sich, um Wagner-Meerwein-Umlagerungen einzuleiten.

daraufhin den kondensierten Bicyclus **39**, der zu dem stabileren Enon **40** als Endprodukt isomerisiert. Diese Ergebnisse führten zur Entwicklung intermolekularer Versionen der Reaktion mit externen Arylhalogeniden.^[24] Verwandte Umsetzungen, bei denen die notwendige π -Allylpalladium-Zwischenstufe aus Propargylcarbonaten^[25a,b] oder durch eine Carbopalladierung eines konjugierten Diens^[25c] erzeugt wird, wurden ebenfalls beschrieben.

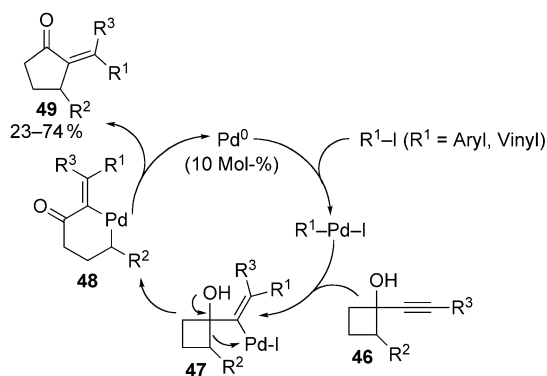
Die Arbeitsgruppe um Trost entwickelte eine asymmetrische Version dieser Ringerweiterung. Im ersten Ansatz



Scheme 12. Enantioselective Wagner-Meerwein-Umlagerungen nach Trost et al. dba = Dibenzylidenacetone.

erzeugten Trost und Yasukata das π -Allylpalladium-Intermediat aus dem Allylcarbonat **41** (Schema 12).^[26] Hohe Enantioselektivitäten werden mit dem Trost-Ligand (**45**) erhalten. Später kam ein weiterer Prozess hinzu, der eine Hydropalladierung der elektronenreichen Allene **43** nutzt, um die Wagner-Meerwein-Umlagerung einzuleiten.^[27]

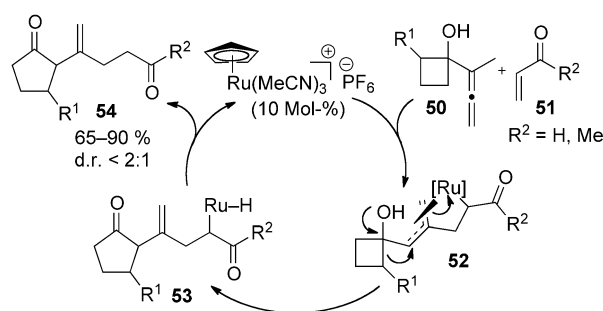
Larock und Reddy entdeckten eine ähnliche Reaktion zur Synthese von 2-Alkylidencyclopentanonen ausgehend von alkynylsubstituierten Cyclobutanolen, die aber nach einem anderen Mechanismus verläuft.^[28] Dabei erzeugt eine regio-selektive Carbopalladierung des Alkins **46** die Vinylpalladium(II)-Spezies **47**, die wiederum zum sechsgliedrigen Palladacyclus **48** umlagert (Schema 13). Eine reduktive Eliminierung führt anschließend in moderaten bis guten Ausbeuten zu den Cyclopentanonen **49**.



Scheme 13. Carbopalladierungs-Ringerweiterungs-Sequenz nach Larock et al.

2.3.3. Ruthenium- und Gold-katalysierte Ringerweiterungen

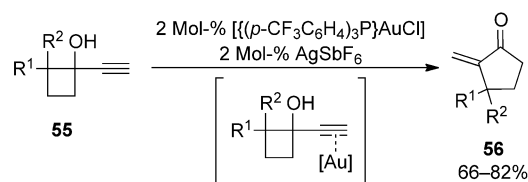
Ihara und Mitarbeiter beschrieben die erste Ruthenium-katalysierte Umsetzung von Allenylcyclobutanolen.^[29a] Ausgehend von **50** erhielten sie α -substituierte Cyclopentanone **54** (Schema 14). Vermutlich verläuft diese Reaktion über die Koordination von **50** und Acrolein oder Methylvinylketon



Scheme 14. Ruthenium(II)-katalysierte Kupplung/Ringerweiterung nach Ihara et al.

(**51**) an das kationische CpRu^+ -Fragment. Hierdurch wird der π -Allyl-Ruthenium-Komplex **52** erzeugt. Eine Ringerweiterung gefolgt von einer reduktiven Eliminierung führt anschließend in guten Ausbeuten zu den Cyclopentanonen **54**. Dieselbe Gruppe wendete diese Transformation später auch auf Alkynylcyclobutanole an.^[29b]

Während des letzten Jahrzehnts hat die Aktivierung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- π -Bindungen durch Goldkomplexe als carbophile Lewis-Säuren zur Entdeckung unzähliger neuer Synthesemethoden geführt. In diesem Zusammenhang veröffentlichte Tostes Gruppe die Ringerweiterung von Alkynylcyclobutanolen **55** mit kationischen Gold(I)-Komplexen zu den Methylcyclopentanonen **56** (Schema 15).^[30]

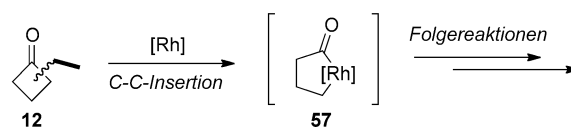


Scheme 15. Gold-katalysierte Alkynylcyclobutanol-Ringerweiterung nach Toste et al.

3. Metallkatalysierte C-C-Bindungsaktivierung

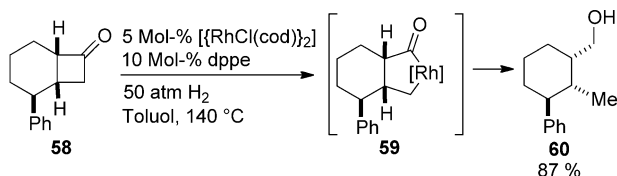
3.1. Insertion in die Acyl-Kohlenstoff-Bindung von Cyclobutanonen

Eine direkte oxidative Insertion eines Rhodium(I)-Komplexes in die Acyl-Kohlenstoff-Bindung eines Cyclobutanons ergibt den Rhodacyclus **57** (Schema 16). Abhängig von dem Substitutionsmuster, dem verwendeten Metallkomplex und den Reaktionsbedingungen kann die Acylrhodiumverbindung **57** verschiedene Folgereaktionen eingehen.



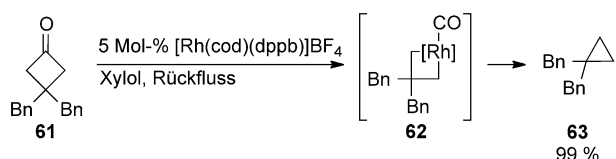
Scheme 16. Direkte Insertion eines Rh^{I} -Komplexes in die Acyl-Kohlenstoff-Bindung.

1994 haben Ito und Mitarbeiter die erste katalytische C-C-Aktivierung von Cyclobutanonen mit Rhodium(I)-Katalysatoren beschrieben.^[31a] Wie am Beispiel von **58** gezeigt, inseriert der Rhodiumkomplex in die weniger substituierte Acyl-Kohlenstoff-Bindung und bildet die Organorhodiumverbindung **59** (Schema 17).^[31a,b] Wird die Reaktion in einer Wasserstoff-Atmosphäre durchgeführt, so ergibt eine reduktive Ringöffnung über eine Aldehyd-Zwischenstufe den Alkohol **60** als Endprodukt.



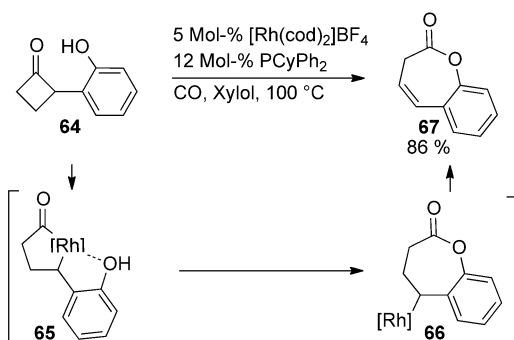
Schema 17. Die reduktive Ringspaltung nach Ito et al. ergibt primäre Alkohole. cod = 1,5-Cyclooctadien, dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan.

Ein alternativer Reaktionspfad des fünfgliedrigen Acylrhodiumrings ist eine decarbonylierende Ringverengung (Schema 18).^[31] In diesem Fall folgt der Metallinsertion eine CO-Extrusion, die nach reduktiver Eliminierung in nahezu quantitativer Ausbeute zu dem Cyclopropan **63** führt.



Schema 18. Decarbonylierende Ringverengung nach Ito et al. dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan.

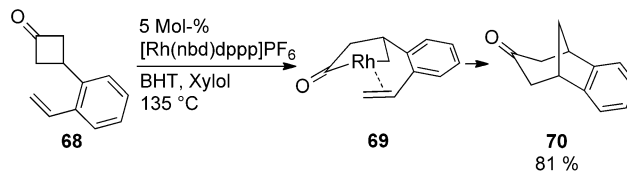
Ito und Murakami haben zusätzlich gezeigt, dass sich das Rhodacyclopentanon durch eine benachbarte phenolische Hydroxygruppe wie in **65** abfangen lässt, wodurch das Lacton **66** gebildet wird (Schema 19);^[32] die anschließende β -Hydrid-Eliminierung ergibt **67**. Hierbei ist es zwingend erforderlich,



Schema 19. Intramolekulares Abfangen von **65** durch eine Hydroxygruppe.

unter einer CO-Atmosphäre zu arbeiten, um die konkurrierende Decarbonylierung von **65** zu vermeiden.

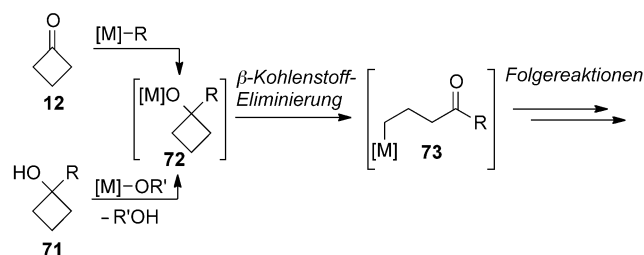
Ein weiterer Reaktionspfad wurde von Murakami und Mitarbeitern für den Rhodacyclus **69** beschrieben.^[33] Intramolekulares Abfangen mit einem benachbarten Olefin ergibt über eine Carborhodierung und reduktive Eliminierung das tricyclische Keton **70** in guten Ausbeuten (Schema 20).



Schema 20. Intramolekulare Carborhodierung von Rhodacyclus **69**. BHT = 3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxytoluol; dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan; nbd = Norbornadien.

3.2. β -Kohlenstoff-Eliminierung von *tert*-Cyclobutanolaten

Hartwig und Mitarbeiter haben die Neigung von Triarylcarbinolen, in Gegenwart von Rhodium-Komplexen eine β -Kohlenstoff-Eliminierung einzugehen, eingehend untersucht.^[34] Analog dazu kann man die Umwandlung des Cyclobutanolats **72** in die Alkylmetallverbindung **73** betrachten (Schema 21). Die zuletzt genannte Verbindung ist wegen des

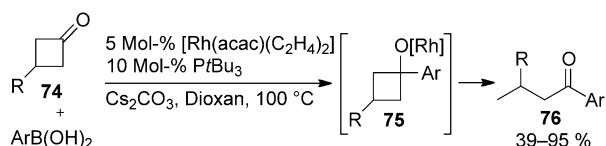


Schema 21. β -Kohlenstoff-Eliminierung von *tert*-Cyclobutanolaten.

Freiwerdens der Ringspannung bevorzugt. Dieses Prinzip hat sich in den letzten Jahren zu einer relativ robusten Methode entwickelt, um hochreaktive Alkylmetallverbindungen zu erzeugen. Weitere Folgereaktionen eröffnen einen Zugang zu zahlreichen synthetisch nützlichen Produkten.^[35] Das entscheidende Metallalkoholat **72** ist entweder durch Addition einer Organometallverbindung an Cyclobutanon (**12**) oder direkt durch Ligandenaustausch mit dem Cyclobutanol **71** zugänglich.

3.2.1. Rhodium-*tert*-cyclobutanolate erzeugt durch 1,2-Additionen

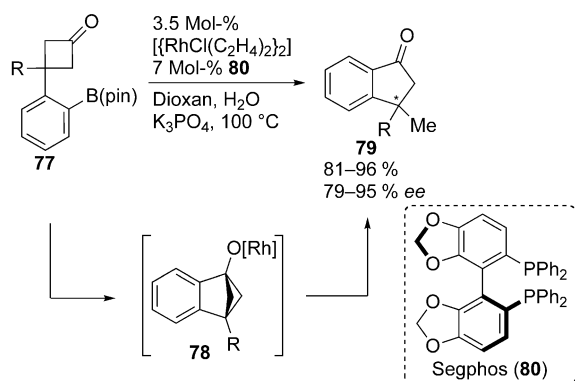
2004 berichteten Murakami et al. über die intermolekulare 1,2-Addition von Arylrhodium-Verbindungen (erzeugt aus Arylboronsäuren) an die Cyclobutanone **74**, wodurch Rhodiumcyclobutanolate **75** erhalten werden (Schema 22).^[36] Anschließend β -Kohlenstoff-Eliminierung und eine Reihe von β -Hydrid-Eliminierungen und erneuten Additionen bilden Oxa- π -allylrhodium-Verbindungen, die letztlich zu den Arylketonen **76** protoniert werden. Für die Reaktion lassen



Scheme 22. Intermolekulare 1,2-Addition von Arylrhodium-Verbindungen. acac = Acetylacetonat.

sich nur einfach substituierte Cyclobutanone **74** verwenden, 3,3-disubstituierte Cyclobutane sind nicht geeignet.

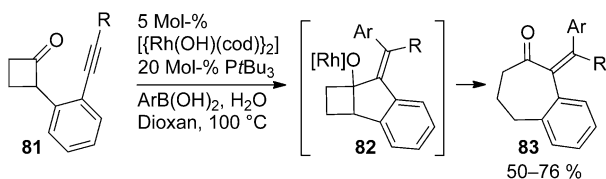
Allerdings lassen sich 3,3-disubstituierte Cyclobutanone wie **77** in einer intramolekularen Reaktion umsetzen (Schema 23).^[37] Eine 1,2-Addition bildet in diesem Fall das gespannte Rhodiumalkoxid **78**, welches wiederum eine β -C-Eliminierung zum Indanon **79** eingehen kann. Die Unterscheidung der beiden enantiotopen C-C-Bindungen von **78** während der β -Kohlenstoff-Eliminierung durch den Einsatz des chiralen Liganden Segphos (**80**) ermöglicht einen hoch enantioselektiven Prozess.



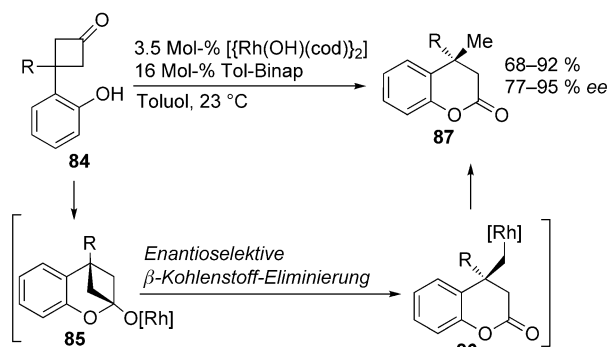
Scheme 23. Intramolekulare 1,2-Addition, gefolgt von einer enantioselectiven β -Kohlenstoff-Eliminierung. pin = Pinacolato.

Eine Erweiterung umfasst die intramolekulare 1,2-Addition einer benachbarten Vinylrhodiumgruppe, die durch selektive Carborhodierung aus dem Alkin **81** erzeugt wird (Schema 24).^[38] Die regioselective β -Kohlenstoff-Eliminierung von Rhodium-Alkoxid **82** ergibt nach sukzessiven β -Hydrid-Eliminierungen und erneuten Additionen schließlich das Benzoheptanon **83** durch Protonolyse.

Murakamis Gruppe nutzte dieses Konzept auch für die intramolekulare 1,2-Addition von Rhodiumphenolaten (Schema 25).^[39] Als erster Reaktionsschritt wird die Bildung des Halbacetals **85** vermutet. Der Einsatz des chiralen Li-



Scheme 24. Intramolekulare 1,2-Additionen von Vinylrhodium-Verbindungen.

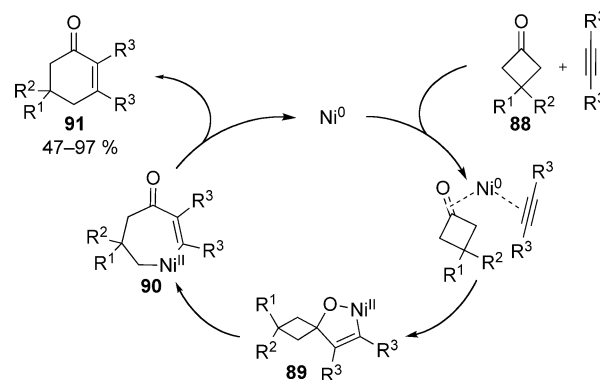


Scheme 25. Intramolekulare 1,2-Addition von Rhodiumphenolaten, gefolgt von einer enantioselectiven β -Kohlenstoff-Eliminierung. Tol-Binap = 2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

ganden Tol-Binap resultiert in einer enantioselectiven β -Kohlenstoff-Eliminierung. Protonierung der Alkyrhodiumverbindungen **86** ergibt in guten bis exzellenten Enantiomerenüberschüssen die Dihydrocoumarine **87**. Wird der Phenol-substituent in der 2- anstelle der 3-Position des Cyclobutanons platziert, erhält man stattdessen fünf- und siebengliedrige Benzolactone.^[39c]

3.2.2. Bildung von Nickel-Cyclobutanolaten durch Cycloaddition

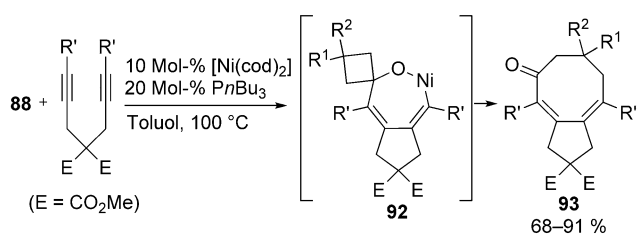
Murakami und Mitarbeiter entdeckten auch Nickel-katalysierte Prozesse, bei denen die Cyclobutanone **88** als Vier-Kohlenstoffatom-Komponente für formale [4+2]-Cycloadditionen mit Alkinen eingesetzt wurden (Schema 26).^[40] Der



Scheme 26. Nickelkatalysierte [4+2]-Cycloaddition von Cyclobutanonen und Alkinen.

vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit der Koordination von **88** und dem Alkin in einem Ni⁰-Komplex. Darauf folgt eine oxidative Cyclisierung. Das so gebildete Oxanickelacyclopenten **89** geht eine β -Kohlenstoff-Eliminierung ein und erzeugt dabei den siebengliedrigen Nickelacyclus **90**, dessen reduktive Eliminierung anschließend in moderaten bis exzellenten Ausbeuten die Cyclohexenone **91** liefert.

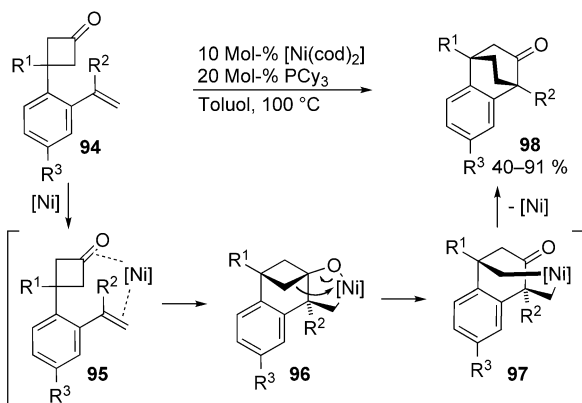
Dieses Prinzip wurde auf formale [4+2+2]-Cycloadditionen mit Dialkinen ausgedehnt, wodurch die Herstellung von achtegliedrigen Carbacyclen ermöglicht wird (Sche-



Schema 27. [4+2+2]-Cycloaddition von Cyclobutanonen und Diinen.

ma 27).^[41] In Analogie zur vorherigen Reaktion wird ein Oxanickelacyclus **92** als Schlüsselintermediat vorgeschlagen. Öffnung des Cyclobutanrings und anschließende reduktive Eliminierung ergeben die Cyclooctadienone **93**.

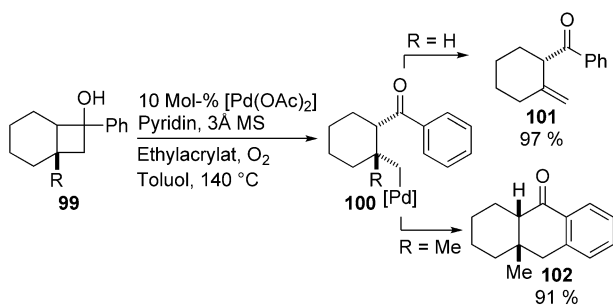
In einer intramolekularen Variante lassen sich auch weniger reaktive Olefine als Kupplungspartner zur Reaktion bringen (Schema 28).^[42] Wie vorher beschrieben, führt die oxidative Cyclisierung zu der Zwischenstufe **96**, die durch β -Kohlenstoff-Eliminierung in den Nickelacyclus **97** übergeht. Eine reduktive Eliminierung unter Freisetzung der Benzobicyclo[2.2.2]octenone **98** schließt den Katalysezyklus.



Schema 28. Intramolekulare Cyclisierung mit Olefinen.

3.2.3. β -Kohlenstoff-Eliminierungen von *tert*-Cyclobutanolen

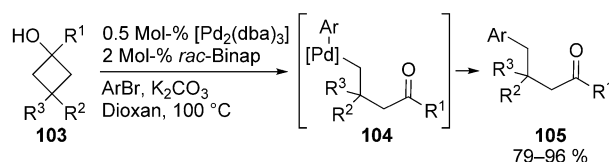
Uemura und Mitarbeiter beschrieben 1999 die erste Palladium-katalysierte β -Kohlenstoff-Eliminierung von *tert*-Cyclobutanolen (Schema 29).^[43a] Zum Beispiel erhält man die



Schema 29. Pd^{II}-katalysierte Ringöffnungen von *tert*-Cyclobutanolen nach Uemura et al.

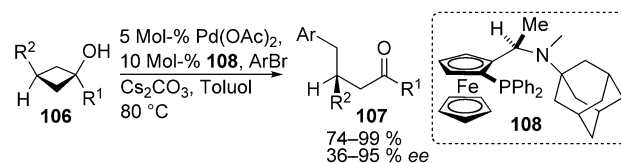
Alkylpalladiumverbindung **100** ausgehend von Alkohol **99**. In Gegenwart eines β -Wasserstoffatoms ($R = H$) führt eine β -Hydrid-Eliminierung zu dem β,γ -ungesättigten Keton **101**. Falls kein β -Wasserstoffatom vorhanden ist (z. B. für $R = Me$), geht **100** eine Cyclisierung zum tricyclischen Keton **102** ein, die durch eine C-H-Funktionalisierung des aromatischen Substituenten eingeleitet wird.^[43] Die Sauerstoffatmosphäre oxidiert anschließend den Palladium-Komplex aufs Neue.

Die gleiche Gruppe zeigte auch, dass sich die hierbei gebildete Alkylpalladiumverbindung mit Arylhalogeniden abfangen lässt (Schema 30).^[44] Die oxidative Addition eines



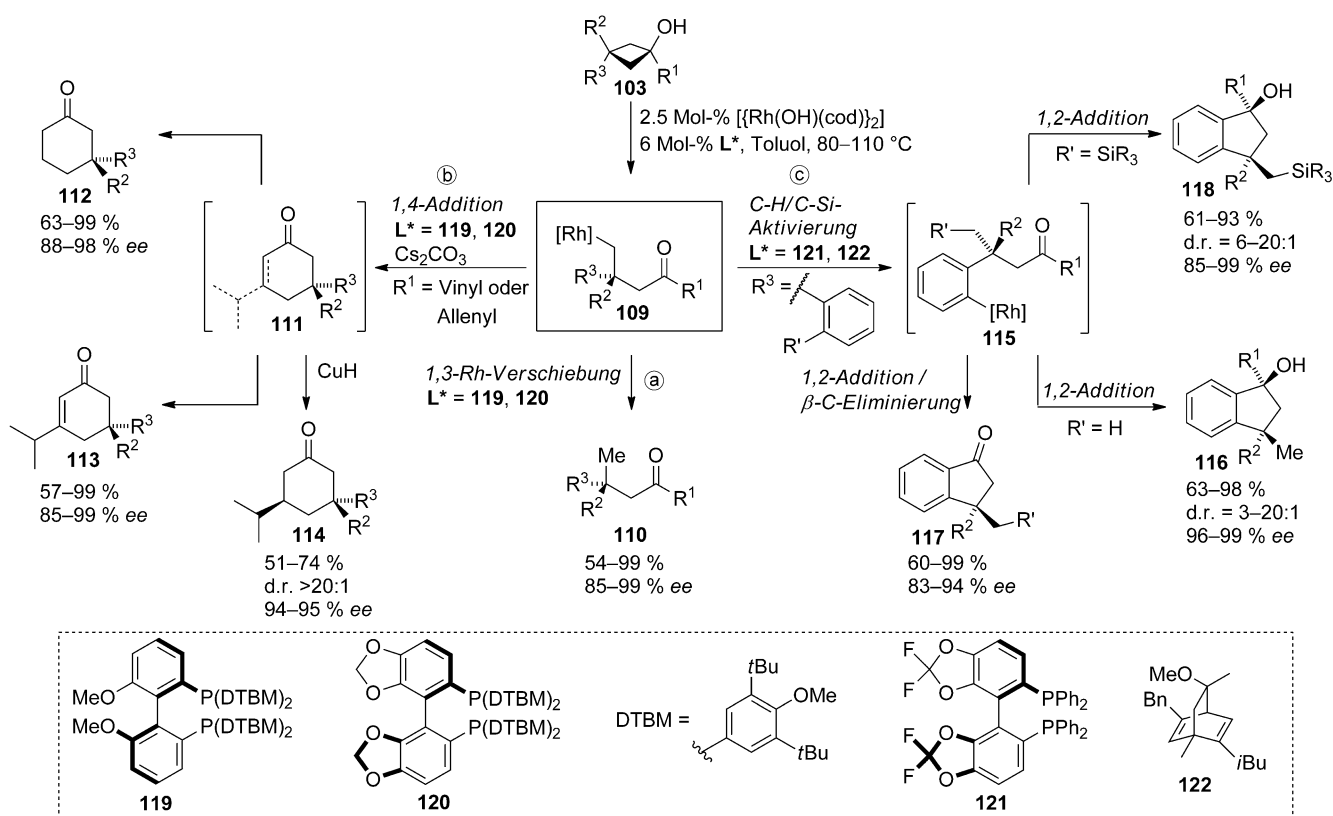
Schema 30. β -Kohlenstoff-Eliminierung mit anschließender Arylierung. Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

Arylhalogenids liefert die benötigte Pd^{II}-Spezies. Durch β -C-Eliminierung werden Alkylpalladiumverbindungen **104** gebildet, die über reduktive Eliminierung die arylierten Ketone **105** liefern. 2003 wurde von derselben Gruppe eine enantioselective Version dieses Reaktionswegs vorgestellt.^[45] Mit dem optimierten zweizähligen P,N-Ferrocenliganden **108** gelingt es, γ -arylierte Ketone **107** mit tertiären Stereozentren in exzellenten Enantioselectivitäten zu erhalten (bis 95% *ee*; Schema 31). 3,3-Disubstituierte Cyclobutanoole ergeben niedrigere Selektivitäten, die zudem stark von den jeweiligen Substituenten abhängen.



Schema 31. Enantioselective Pd^{II}-katalysierte β -Kohlenstoff-Eliminierung.

2008 berichteten wir über eine enantioselective Rhodium-katalysierte β -Kohlenstoff-Eliminierung von Cyclobutanolen.^[46a] Die Alkylrhodiumverbindung **109** mit einem quartären Stereozentrum lässt sich mit einer Reihe von chiralen Diphosphan-Liganden in exzellenten Enantioselectivitäten erzeugen (Schema 32). Durch eine Vielzahl unterschiedlicher Folgereaktionen lässt sich ein breiter und diverser Produktbereich abdecken.^[46] So liefert die Protonierung von **109** lineare Ketone **110** (Reaktionspfad a).^[46b] Eine Isotopenmarkierung zeigte, dass die Protonierung über eine 1,3-Rhodium-Wanderung verläuft, die zu einer Oxa- π -allylrhodium-Verbindung führt. Die C-C-Bindungsspaltung 1-Vinyl- oder 1-Allenyl-substituierter Cyclobutanoole **103** erzeugt eine Enon- bzw. Allenon-Gruppe. Nachfolgende Cyclisierung von **109** durch intramolekulare 1,4-Addition eröffnet einen Zugang zu sechsgliedrigen Ringen (Reaktionspfad b). Je nach den ge-

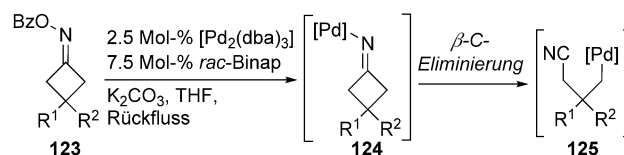


Schema 32. Reaktionspfade des durch β -Kohlenstoff-Eliminierung aus dem Cyclobutanol **103** erzeugten Alkylrhodium-Intermediats **109**.

wählten Substituentenmustern und Reaktionsbedingungen lassen sich selektiv die Produkte **112**, **113** und **114** erzeugen.^[46a,c] Intermediate **109** mit aromatischen Substituenten R^2 oder R^3 gehen eine, über eine C-H-Aktivierung verlaufende, 1,4-Rhodium-Wanderung ein (Reaktionspfad c).^[47] Die intramolekulare Addition der so erhaltenen Arylrhodiumverbindungen **115** an die Carbonylgruppe liefert die Indanole **116** in hoch enantio- und diastereoselektiver Weise.^[46d,e] Bemerkenswert ist außerdem, dass elektronenreiche aromatische Substituenten R^1 , z. B. eine 1-Thienylgruppe, eine zweite β -Kohlenstoff-Eliminierung ausgehend vom Rhodium-Indanolat ermöglichen. In diesem Fall werden die Indanone **117** gebildet.^[46f] Desweiteren haben wir entdeckt, dass die Alkyl \rightarrow Aryl-Wanderung auch mit einer C-Si-anstelle der C-H-Bindungsaktivierung möglich ist.^[46g] Dieser Reaktionsweg positioniert eine funktionalisierbare Alkylsilylgruppe an den Indanolen **118**. Im Allgemeinen überwiegt die C-Si-Bindungsaktivierung in Gegenwart von Phosphan-Liganden gegenüber der konkurrierenden C-H-Bindungsaktivierung. Dies ändert sich jedoch bei sterisch anspruchsvolleren Silylgruppen. In diesem Fall sind Dien-Liganden wie Dolefin (**122**) am besten geeignet für eine selektive C-Si-Bindungsaktivierung.^[48]

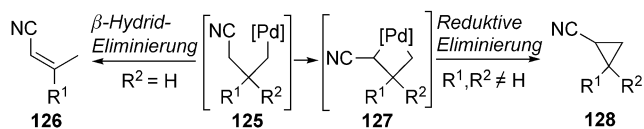
3.3. β -Kohlenstoff-Eliminierung von Iminyl-Palladium(II)-Komplexen

Uemura und Mitarbeiter haben gezeigt, dass sich das gleiche Prinzip, welches vorher für die β -Kohlenstoff-Eliminierungen von *tert*-Cyclobutanolen erläutert wurde, auch auf benzoilylierte Oxime **123** mit einem Pd^0 -Katalysator anwenden lässt (Schema 33).^[49] Eine oxidative Addition liefert die Iminopalladium(II)-Verbindung **124**, welche daraufhin eine β -Kohlenstoff-Eliminierung eingeht und somit das Nitril **125** erzeugt.



Schema 33. β -Kohlenstoff-Eliminierung in Iminyl-Pd^{II}-Komplexen.

Wo möglich setzt eine β -Hydrid-Eliminierung ein, und eine Verschiebung der resultierenden Doppelbindung unter Bildung eines konjugierten π -Systems ergibt die α,β -ungesättigten Nitrile **126** (Schema 34). Falls der β -H-Eliminierungspfad blockiert ist, werden stattdessen Cyclopropancarbonitrile **128** erhalten, die vermutlich über das Palladacyclobutan **127** gebildet werden. Mit Iridium-Komplexen wird eine

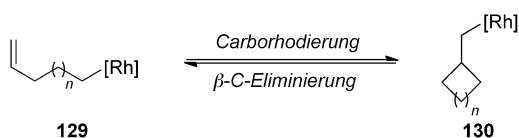


Schema 34. Folgereaktionen der Alkylpalladiumverbindung **125**.

vergleichbare Ringöffnung der Oxime **123** beobachtet.^[50] Allerdings ist in diesem Fall von einer radikalischen Reaktion auszugehen.

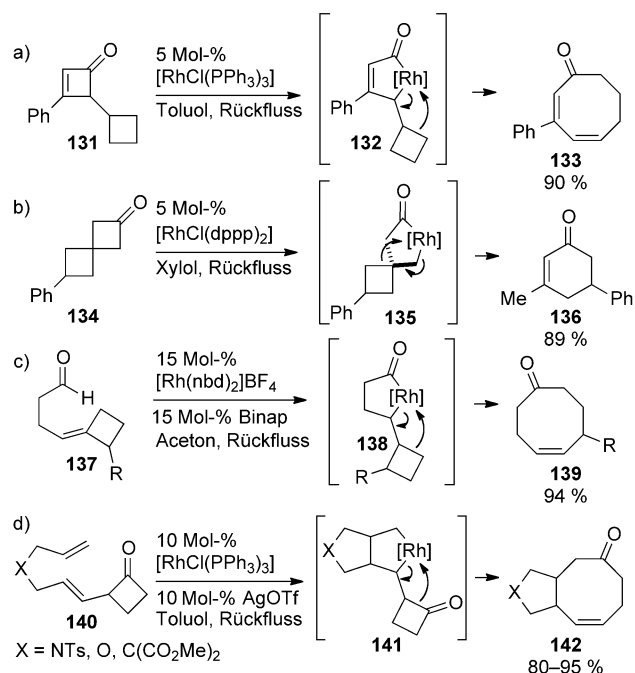
3.4. β -Kohlenstoff-Eliminierung von Cyclobutylmethyl-Rhodium-Verbindungen

Die Umkehrung der Carborhodierung von C-C-Doppelbindungen ist eine attraktive Möglichkeit, um die C-C-Bindungen von Cyclobutanen zu aktivieren (Schema 35). So liegt durch Freiwerden der Ringspannung das Gleichgewicht zwischen Carborhodierung und β -Kohlenstoff-Eliminierung für kleine Ringe ($n=0,1$) auf der Seite der linearen Verbindungen **129**.



Schema 35. Die β -Kohlenstoff-Eliminierung ist bei kleinen Ringen bevorzugt.

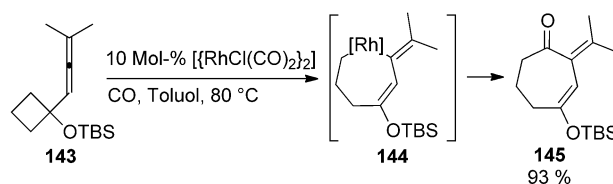
Mehrere unterschiedliche Methoden, die hierfür benötigten Cyclobutylmethyl-Rhodium-Verbindungen **130** zu erzeugen, wurden veröffentlicht (Schema 36).^[51] 1993 untersuchten Liebeskind und Huffman die C-C-Insertion von Rhodium(I)-Komplexen in das Cyclobutenon **131**.^[51a] Nach erfolgter Insertion geht der Rhodacyclus **132** eine β -Kohlenstoff-Eliminierung des benachbarten Cyclobutans ein, und eine reduktive Eliminierung ergibt das Cyclooctadienon **133**. Murakami et al. berichteten über eine verwandte Reaktion mit dem Spirocyclobutanon **134**.^[51b] Zwei konsekutive C-C-Bindungsaktivierungen, erstens eine C-C-Insertion in die Acyl-Kohlenstoff-Bindung von **134** und zweitens eine β -Kohlenstoff-Eliminierung, liefern das Cyclohexenon **136**. Aïssas Gruppe nutzte eine intramolekulare Hydroacylierung, um die Zwischenstufen **138** zu erhalten, die daraufhin zu den Cyclooctenen **139** kollabierten.^[51c] Wender et al. erzeugten die Rhodacyklen **141** durch Cycloisomerisierung der Diene **140**.^[51d] Anschließend öffnete eine β -Kohlenstoff-Eliminierung den benachbarten Vierring. In diesem Fall war die Carbonylgruppe, die die Ringöffnung zusätzlich erleichtert, als weitere Triebkraft notwendig.



Schema 36. β -Kohlenstoff-Eliminierungen von Cyclobutylmethyl-Rhodium-Verbindungen. Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

3.5. Rhodium-katalysierte C-C-Aktivierung von 1-Siloxy-1-allenylcyclobutanen

Die metallkatalysierte Vinylcyclopropan-Umlagerung ist eine gut untersuchte Reaktion.^[52] Nichtsdestotrotz hat sich ihre Ausweitung auf eine homologe Vinylcyclobutan-Umlagerung schwierig gestaltet. Wenders Gruppe hatte Erfolg mit Siloxysubstituenten, die auch die Ringöffnung von Vinylcyclopropanen erleichtern. In Kombination mit einer chelatisierenden Allenylgruppe geht das Cyclobutan **143** eine Ringöffnung unter Bildung von Rhodacyclus **144** ein (Schema 37).^[53] Da die Reaktion unter einer Kohlenmonoxid-Atmosphäre durchgeführt wurde, erfolgte eine CO-Insertion, und man erhielt das synthetisch wertvolle Cycloheptenon **145**.



Schema 37. Carbonylierende [6+1]-Ringerweiterung nach Wender et al.

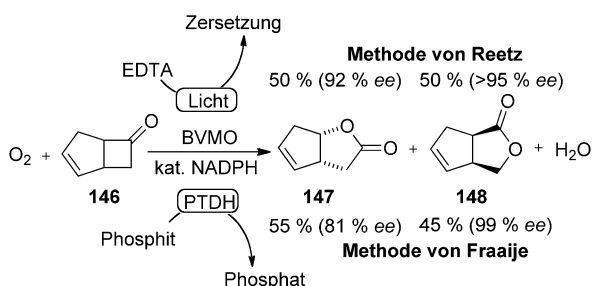
4. Asymmetrische Baeyer-Villiger-Reaktionen

Die Baeyer-Villiger(BV)-Oxidation von Ketonen zu Estern und Lactonen ist eine wichtige Reaktion in der organischen Chemie.^[54] Obwohl sie sicher nicht auf Cyclobutanone beschränkt ist, wird diese Substratklasse oft als Prototyp angesehen, und die daraus entstehenden γ -Lactone sind für die

Synthese sehr nützlich. Dieser Abschnitt fasst jüngere Fortschritte der Bio-, Organo- und Metallkatalyse im Bereich asymmetrischer BV-Reaktionen zusammen.

4.1. Enzymatische BV-Reaktionen

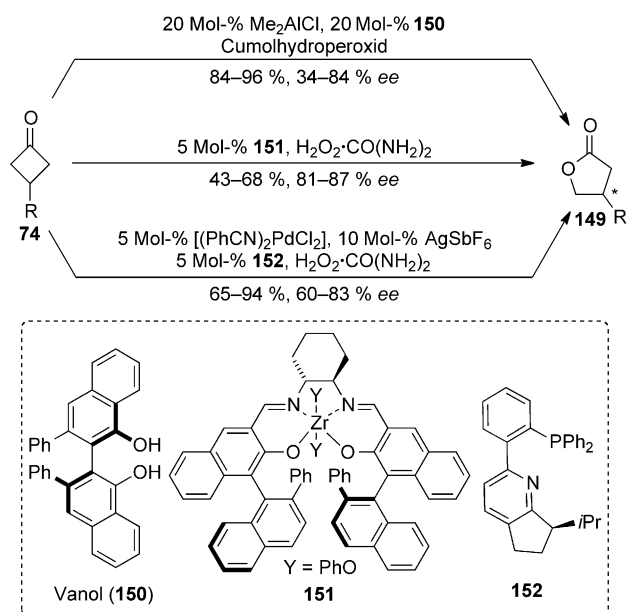
Baeyer-Villiger-Monooxygenasen (BVMO) haben sich als vielseitige Enzymklasse für asymmetrische BV-Reaktionen erwiesen.^[55] Durch Optimierung dieser Enzyme gelang es, hochrobuste BVMO-Mutanten zu erzeugen. Beispielsweise lässt sich mit diesen neuen Enzymen eine kinetische Racematspaltung des Ketons **146** durchführen, bei der man die beiden Lactone **147** und **148** in exzellenten Selektivitäten erhalten kann [Verhältnis **147**/**148**: 48 (94 % *ee*)/52 (98 % *ee*)].^[56] Um den stöchiometrischen Einsatz des teuren Co-faktors NADPH zu vermeiden, entwickelten Reetz und Mitarbeiter ein lichtbetriebenes System, bei dem NADPH in einem gekoppelten Prozess rezykliert wird.^[57] Mihovilovic und Fraaije beschrieben eine alternative Variante, bei der eine Phosphit-Dehydrogenase (PTDH) an die BVMO fusioniert wird und Phosphit als stöchiometrisches Reduktionsmittel verwendet wird (Schema 38).^[58]



Schema 38. Enzymatische asymmetrische BV-Reaktionen. EDTA = Ethylen-diamin-tetraessigsäure.

4.2. Enantioselektive metallkatalysierte BV-Reaktionen

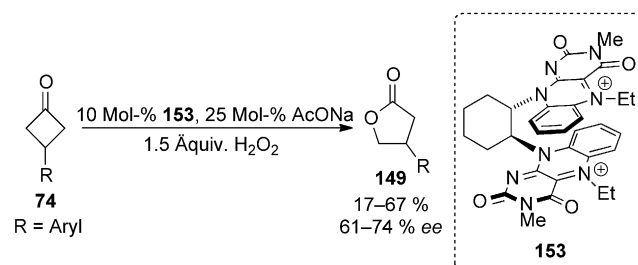
Lopp et al. berichteten als Erste über eine metallkatalysierte enantioselektive BV-Oxidation von Cyclobutanonen **74**, indem sie die Bedingungen der Sharpless-Epoxidierung verwendeten.^[59] Seitdem wurden eine Reihe anderer Metallkomplexe entdeckt, die diese Reaktion in moderaten bis guten Selektivitäten katalysieren.^[60–63] Bolm und Mitarbeiter entwickelten mehrere Katalysatorsysteme, die stufenweise bessere Ausbeuten und Selektivitäten lieferten.^[61] Das jüngste System, ein aus Me_2AlCl und Vanol (**150**) hergestellter Katalysator, ergibt die γ -Lactone **149** in 34–84 % *ee* (Schema 39).^[61c] Katsuki und Mitarbeiter verbesserten die Selektivitäten mithilfe von Salen-Komplexen **151** ($\text{M} = \text{Co}^{\text{III}}$,^[62a] Zr^{IV} ,^[62b] Hf^{IV} ^[62c]) auf 81–87 % *ee*. Sie fanden auch heraus, dass sich kationische Pd^{II} -Katalysatoren mit dem chiralen P,N-Ligand **152** gut für diese Umsetzung eignen.^[62d] Kürzlich erhielt Kočovskýs Gruppe mit einem ähnlichen System die Lactone **149** in exzellenten Ausbeuten und mit vergleichbaren Selektivitäten (55–81 % *ee*).^[63]



Schema 39. Beispiele für metallkatalysierte asymmetrische BV-Oxidationen.

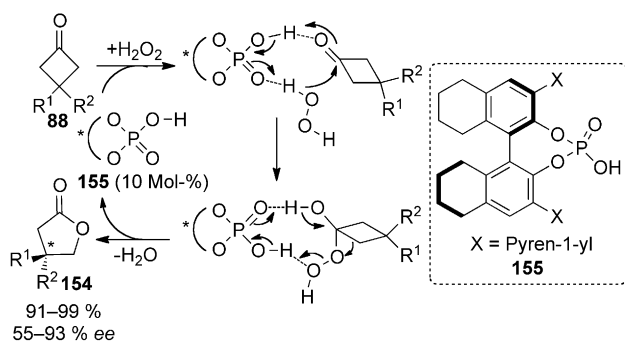
4.3. Organokatalytische BV-Reaktionen

Flavinderivate und Flavin sind geeignete Katalysatoren für BV-Oxidationen von Cyclobutanonen.^[64] Inspiriert von diesen Ergebnissen haben Imada et al. den chiralen Bisflavinkatalysator **153** für die enantioselektive BV-Oxidation von 3-Arylcyclobutanonen entwickelt (Schema 40).^[65]



Schema 40. Asymmetrische BV-Reaktion mit Imadas chiralem Flavin-Katalysator.

Einen anderen Ansatz wählte Dings Gruppe, die das Potenzial chiraler Phosphorsäuren für diese Reaktion erforschte.^[66] Hohe Selektivitäten (bis 93 % *ee*) und exzellente Ausbeuten wurden für 3-substituierte Cyclobutanone mit dem Katalysator **155** erreicht (Schema 41).^[66a] Mechanistische Studien weisen darauf hin, dass die chirale Phosphorsäure an beiden Schritten, der Aktivierung der Carbonylgruppe zum einem und dem Einleiten der Umlagerung zum anderen, beteiligt ist (Schema 41).^[66c]



Schema 41. Brønsted-Säure-katalysierte enantioselektive BV-Reaktion.

5. Zusammenfassung

In diesem Kurzaufsatz haben wir aktuelle Fortschritte bei der Verwendung von Vierringen in der Katalyse hervorgehoben. Dies hat sich in den vergangenen zehn Jahren zu einem florierenden Gebiet entwickelt und eine Vielzahl faszinierender und oft hochselektiver Reaktionen hervorgebracht. Übergangsmetallkatalysatoren, hauptsächlich Rhodium- und Palladiumkomplexe, wurden erfolgreich für Insertionen in die Acyl-Kohlenstoff-Bindung von Cyclobutanonen und für die β -Kohlenstoff-Eliminierungen von *tert*-Cyclobutanolen eingesetzt. Diese Methoden eröffnen einen zu altbekannten Ansätzen komplementären Zugang zu nützlichen Synthesebausteinen. Über erste Anwendungen in Synthesen wurde berichtet. Obgleich der erfolgreiche Transfer von Reaktivitäten, die früher ausschließlich mit Cyclopropanen assoziiert waren, sehr bemerkenswert ist, benötigt noch eine Mehrheit der hier gezeigten Beispiele die außergewöhnliche Reaktivität des Vierrings. Dies mag zwar als eine Einschränkung empfunden werden, aber wir verstehen es eher als Wegweiser für die Entdeckung neuer Reaktionen. Auf lange Sicht besteht der nächste wichtige Schritt darin, diese Reaktionen auf weitere, auch weniger aktivierte Substratklassen auszudehnen.

Wir sind dem Schweizer Nationalfonds (21-119750.01), der ETH Zürich (ETH-16 08-3) und Prof. Dr. E. M. Carreira für die großzügige Unterstützung dankbar. Dem Fonds der Chemischen Industrie wird für ein Liebig-Stipendium (N.C.) und ein Kekulé-Stipendium (T.S.) gedankt.

Eingegangen am 11. Februar 2011

Online veröffentlicht am 26. Juli 2011

- [1] Übersicht: *Strained Organic Molecules* (Hrsg.: A. Greenberg, J. F. Liebman), Academic Press, New York, **1978**.
- [2] a) *The Chemistry of Cyclobutanes* (Hrsg.: Z. Z. Rappoport, J. F. Liebman), Wiley, Chichester, **2005**; b) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1537.
- [3] P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103–8112.
- [4] R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4444–4452.
- [5] A. L. Ringer, D. H. Magers, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2533–2537.
- [6] P. E. Eaton, T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157–3158.

- [7] D. H. Nouri, D. J. Tantillo, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 2055–2074.
- [8] a) J. S. Sinninghe Damsté, M. Strous, W. I. C. Rijpstra, E. C. Hopmans, J. A. J. Geenevasen, A. C. T. van Duin, L. A. van Niftrik, M. S. M. Jetten, *Nature* **2002**, *419*, 708–712; b) V. Mascitti, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118–3119.
- [9] a) J. P. Hehn, C. Mueller, T. Bach in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 171–215; b) N. Hoffmann in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Hrsg.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 137–169; c) D. Belluš, D. Ernst, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 820–850; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797–827.
- [10] M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166.
- [11] a) V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292–9294; b) F. Kleinbeck, D. F. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9178–9179.
- [12] Q. W. Zhang, C. A. Fan, H. J. Zhang, Y. Q. Tu, Y. M. Zhao, P. Gu, Z. M. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8724–8726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8572–8574.
- [13] E. Zhang, C. A. Fan, Y. Q. Tu, F. M. Zhang, Y. L. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14626–14627.
- [14] a) D. C. Moebius, J. S. Kingsbury, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 878–879; b) J. A. Dabrowski, D. C. Moebius, A. J. Wommack, A. F. Kornahrens, J. S. Kingsbury, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3598–3601.
- [15] H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196.
- [16] a) A. T. Parsons, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14202–14203; b) E. A. Allart, S. D. R. Christie, G. J. Pritchard, M. R. J. Elsegood, *Chem. Commun.* **2009**, 7339–7341.
- [17] a) M. M. A. R. Moustafa, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4732–4735; b) M. M. A. R. Moustafa, A. C. Stevens, B. P. Machin, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4736–4738.
- [18] P. Boontanononda, R. Grigg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 583–584.
- [19] G. R. Clark, S. Thiensathit, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2503–2506.
- [20] a) H. Nemoto, J. Miyata, M. Yoshida, N. Raku, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7850–7857; b) L. S. Hegedus, P. B. Ranslow, *Synlett* **2000**, 953–958.
- [21] a) S. G. Sethofer, S. T. Staben, O. Y. Hung, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4315–4318; b) P. Kocovsky, V. Dunn, A. Gogoll, V. Langer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 101–119.
- [22] A. Schweinitz, A. Chtchemeline, A. Orellana, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 232–235.
- [23] H. Nemoto, M. Yoshida, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6450–6451.
- [24] a) M. Yoshida, K. Sugimoto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5089–5092; b) M. Yoshida, K. Sugimoto, M. Ihara, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7839–7846.
- [25] a) M. Yoshida, H. Nemoto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8583–8586; b) M. Yoshida, Y. Komatsuzaki, H. Nemoto, M. Ihara, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3099–3107; c) M. Yoshida, K. Sugimoto, M. Ihara, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1979–1982.
- [26] B. M. Trost, T. Yasukata, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7162–7163.
- [27] a) B. M. Trost, J. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6044–6045; b) B. M. Trost, J. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6231–6242.
- [28] a) R. C. Larock, C. K. Reddy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3325–3327; b) R. C. Larock, C. K. Reddy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2027–2033.
- [29] a) M. Yoshida, K. Sugimoto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3877–3880; b) K. Sugimoto, M. Yoshida, M. Ihara, *Synlett* **2006**, 1923–1927.
- [30] J. P. Markham, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708–9709.

- [31] a) M. Murakami, H. Amii, Y. Ito, *Nature* **1994**, 370, 540–541; b) M. Murakami, T. Itahashi, H. Amii, K. Takahashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9949–9950; c) M. Murakami, H. Amii, K. Shigeto, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8285–8290; d) T. Matsuda, M. Shigeno, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2006**, 35, 288–289.
- [32] M. Murakami, T. Tsuruta, Y. Ito, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2600–2602; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2484–2486.
- [33] a) M. Murakami, T. Itahashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13976–13977; b) T. Matsuda, A. Fujimoto, M. Ishibashi, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 876–877.
- [34] a) P. Zhao, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3124–3125; b) P. Zhao, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2008**, 27, 4749–4757.
- [35] a) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2497–2499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2460–2462; b) T. Seiser, N. Cramer, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2835–2840; c) T. Seiser, N. Cramer, *Chimia* **2010**, 64, 153–156; d) N. Cramer, T. Seiser, *Synlett* **2011**, 449–460.
- [36] a) T. Matsuda, M. Makino, M. Murakami, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1257–1259; b) T. Matsuda, M. Makino, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 1528–1533.
- [37] T. Matsuda, M. Shigeno, M. Makino, M. Murakami, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3379–3381.
- [38] T. Matsuda, M. Makino, M. Murakami, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4684–4687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4608–4611.
- [39] a) T. Matsuda, M. Shigeno, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12086–12087; b) T. Matsuda, M. Shigeno, Y. Maruyama, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 744–745; c) T. Matsuda, M. Shigeno, M. Murakami, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5219–5221.
- [40] a) M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6932–6933; b) M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7540–7546.
- [41] a) M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2166–2167; b) S. Ashida, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 885–893.
- [42] M. Murakami, S. Ashida, *Chem. Commun.* **2006**, 4599–4601.
- [43] a) T. Nishimura, K. Ohe, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2645–2646; b) T. Nishimura, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1455–1465.
- [44] a) T. Nishimura, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11010–11011; b) T. Nishimura, S. Uemura, *Synlett* **2004**, 201–216.
- [45] a) T. Nishimura, S. Matsumura, Y. Maeda, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8862–8869; b) T. Nishimura, S. Matsumura, Y. Maeda, S. Uemura, *Chem. Commun.* **2002**, 50–51; c) T. Nishimura, S. Matsumura, Y. Maeda, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3037–3039.
- [46] a) T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9435–9438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9294–9297; b) T. Seiser, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5340–5342; c) T. Seiser, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3383–3391; d) T. Seiser, O. A. Roth, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6438–6441; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6320–6323; e) M. Shigeno, T. Yamamoto, M. Murakami, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12929–12931; f) T. Seiser, G. Cathomen, N. Cramer, *Synlett* **2010**, 1699–1703; g) T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 10361–10365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10163–10167.
- [47] Übersichten: a) S. Ma, Z. Gu, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7680–7685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7512–7517; b) F. Shi, R. C. Larock, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 123–164.
- [48] C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3873–3876.
- [49] a) T. Nishimura, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12049–12050; b) T. Nishimura, Y. Nishiguchi, Y. Maeda, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5342–5347.
- [50] T. Nishimura, T. Yoshinaka, Y. Nishiguchi, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2425–2427.
- [51] a) M. A. Huffman, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4895–4896; b) M. Murakami, K. Takahashi, H. Amii, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9307–9308; c) D. Crépin, J. Dawick, C. Aissa, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 630–633; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 620–623; d) P. A. Wender, A. G. Correa, Y. Sato, R. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7815–7816.
- [52] S. C. Wang, D. J. Tantillo, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4386–4392.
- [53] P. A. Wender, N. M. Deschamps, R. Sun, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4061–4064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3957–3960.
- [54] G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4105–4123.
- [55] a) N. M. Kamerbeek, D. B. Janssen, W. J. H. van Berkel, M. W. Fraaije, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 667–678; b) M. D. Mihovilovic, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1265–1287.
- [56] M. Reetz, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15424–15432.
- [57] a) F. Hollmann, A. Taglieber, F. Schulz, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2961–2964; b) F. Hollmann, A. Taglieber, F. Schulz, M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2961–2964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2903–2906.
- [58] D. E. Torres Pazmino, R. Snajdrova, B. J. Baas, M. Ghobrial, M. D. Mihovilovic, M. Fraaije, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2307–2310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2275–2278.
- [59] a) M. Lopp, A. Paju, T. Kanger, T. Pehk, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7583–7586.
- [60] a) T. Kanger, K. Kriis, A. Paju, M. Lopp, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4475–4482; b) T. Shinohara, S. Fujioka, H. Kotsuki, *Heterocycles* **2001**, 55, 237–242; c) A. Cavarzan, G. Bianchini, P. Sgarbossa, L. Lefort, S. Gladiali, A. Scarso, G. Strukul, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7930–7939.
- [61] a) C. Bolm, T. K. K. Luong, G. Schlingloff, *Synlett* **1997**, 1151–1152; b) C. Bolm, O. Beckmann, A. Cosp, C. Palazzi, *Synlett* **2001**, 1461–1463; c) C. Bolm, O. Beckmann, T. Kühn, C. Palazzi, W. Adam, P. B. Rao, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2441–2446; d) C. Bolm, J. C. Frison, Y. Zhang, W. D. Wulff, *Synlett* **2004**, 1619–1621; e) J. C. Frison, C. Palazzi, C. Bolm, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6700–6706.
- [62] a) T. Uchida, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6911–6914; b) A. Watanabe, T. Uchida, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4481–4485; c) K. Matsumoto, A. Watanabe, T. Uchida, K. Ogi, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2385–2388; d) K. Ito, A. Ishii, T. Kuroda, T. Katsuki, *Synlett* **2003**, 643–646.
- [63] A. V. Malkov, F. Friscourt, M. Bell, M. E. Swarwick, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3996–4003.
- [64] C. Mazzini, J. Lebreton, R. Furtoss, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8–9.
- [65] Y. Imada, H. Iida, S. Murahashi, T. Naota, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1732–1734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1704–1706.
- [66] a) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2882–2885; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2840–2843; b) S. Xu, Z. Wang, Y. Li, X. Zhang, H. Wang, K. Ding, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3021–3035; c) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 110–116.