

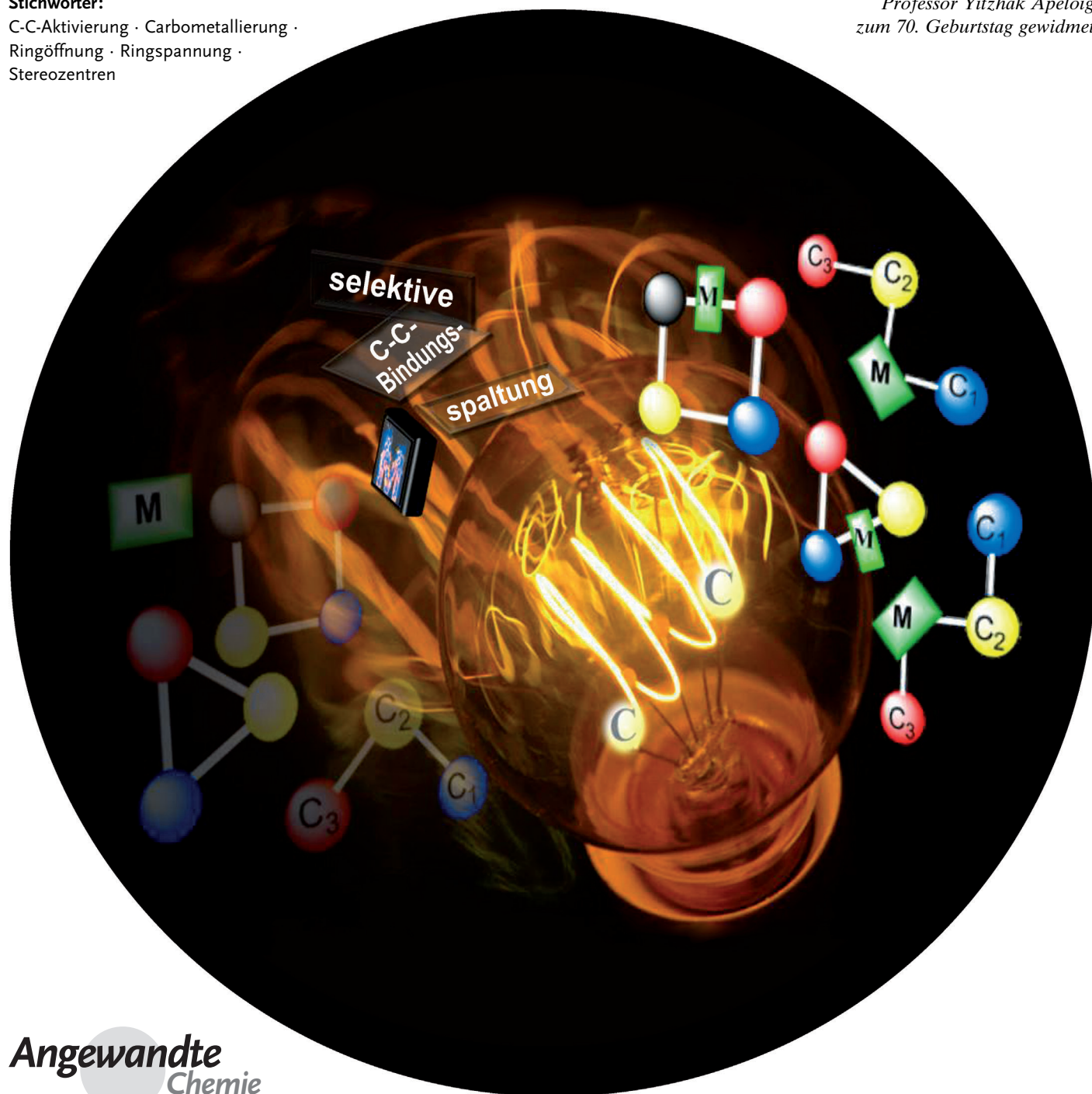
# Selektive C-C-Bindungsspaltung zur stereoselektiven Synthese acyclischer Systeme

Ilan Marek,\* Ahmad Masarwa, Pierre-Olivier Delaye und Markus Leibeling

**Stichwörter:**

C-C-Aktivierung · Carbometallierung ·  
Ringöffnung · Ringspannung ·  
Stereozentren

Professor Yitzhak Apeloig  
zum 70. Geburtstag gewidmet



**C**hemiker setzen seit jeher auf die Entwicklung kreativer Strategien zum Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen. Innerhalb dieses Aufsatzes wird ein weiterer Ansatz eingeführt, der schwierige Molekülstrukturen durch selektive C-C-Bindungsspaltung zugänglich macht. Obwohl C-C-Einfachbindungen nur eingeschränkt reaktiv sind, soll gezeigt werden, dass diese Methodik einen regio-, diastereo- und enantioselektiven Zugang zu fettenreichen Produkten bietet. Die Entwicklung solcher Strategien mag in Zukunft einen schwerwiegenden Einfluss auf die Synthesepaltung haben und zu neuen und innovativen Prozessen unter Verwendung einfacher oder komplexer Kohlenwasserstoffe führen.

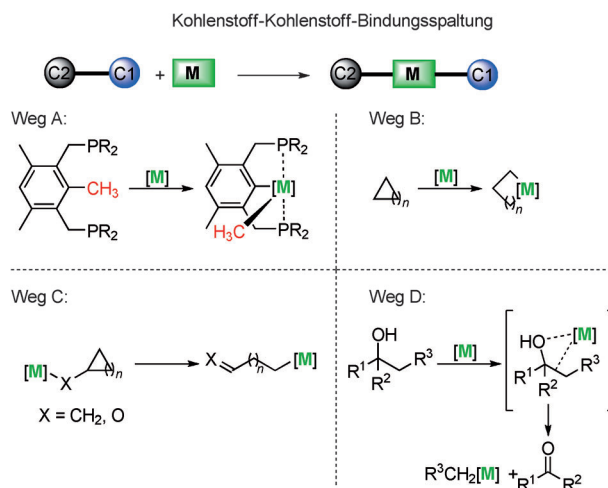
## 1. Einleitung

Seit dem 19. Jahrhundert gelten die meisten Bemühungen organischer Chemiker dem gezielten und stereoselektiven Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen.<sup>[1]</sup> Trotz dieser intensiven Forschungen sind immer noch viele Molekülstrukturen nur schwer zugänglich, sodass noch immer neue und effiziente Synthesewege gebraucht werden.<sup>[2]</sup> Während Ansätze zum Aufbau neuer Bindungen die organische Synthese stets dominiert haben, werden Kohlenstoff-Kohlenstoff(C-C)-Bindungsspaltungen seit kurzem als potenzielle Alternative zur Synthese komplexer und interessanter Molekülgerüste angesehen.<sup>[3]</sup> Somit steht die C-C-Bindungsspaltung aktuell im direkten Vergleich mit Ansätzen der C-H-Aktivierung, einem weiteren wichtigen Feld der modernen Synthesechemie.<sup>[4]</sup> Tatsächlich ist der erfolgreichere Fortschritt der C-H-Aktivierung – im Vergleich zur C-C-Aktivierung – hauptsächlich auf drei Ursachen zurückzuführen: 1) C-C-Einfachbindungen sind vergleichsweise schwerer zugänglich, da sie von C-H-Bindungen sterisch abgeschirmt werden, 2) wegen der statistischen Häufigkeit von C-H-Bindungen, und 3) im Vergleich weisen C-C-Bindungen wesentlich ungünstigere Orbitalgeometrien auf, sodass die Wechselwirkung mit Übergangsmetallen deutlich erschwert ist.<sup>[5]</sup> Des Weiteren kommen selbstredend auch thermodynamische Effekte zum Tragen, da Metall-H-Bindungen generell etwa 20–25 kcal mol<sup>-1</sup> schwächer sind als deren Kohlenstoffäquivalente.<sup>[5]</sup> Schema 1 zeigt diverse und über die Jahre weiterentwickelte Ansätze der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsspaltung. Eine neue Perspektive wurde durch den Einsatz von „Pincer“-Liganden (namentlich PCP-Liganden) eröffnet. Diese konzeptionell wichtige Methode ermöglicht dem Metallzentrum durch intramolekulare Chelatbildung den direkten Zugang zu einer ansonsten abgeschirmten C-C-Bindung (Schema 1, Weg A).<sup>[6]</sup> Systeme dieser Art liefern hauptsächlich für Hydrierungen sowie Silylierungen inaktivierter C-C-Bindungen gute Ergebnisse.<sup>[7]</sup> Alternativ sind ebenfalls metallvermittelte C-C-Aktivierungen gespannter Alkane seit mehreren Jahren literaturbekannt. Insbesondere Cyclopropane dienen als vielseitige und synthetisch nützliche C<sub>3</sub>-Bausteine (Schema 1, Weg B), in denen der Abbau der Ringspannung (27.5 kcal mol<sup>-1</sup>) als Triebkraft der Reaktion wirkt.<sup>[8]</sup> Die dritte Möglichkeit umfasst eine  $\beta$ -C-Fragmentierung, die sich mecha-

## Aus dem Inhalt

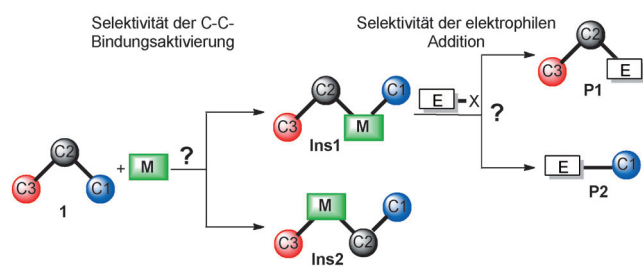
1. Einleitung	425
2. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Spaltung von Alkyliden-cyclopropanen	427
3. C-C-Bindungsaktivierung von Cyclopropanen	430
4. C-C-Bindungsaktivierung von Cyclopropenderivaten	433
5. C-C-Bindungsspaltung von Cyclobutanderivaten	433
6. C-C-Bindungsspaltung von spannungsfreien Derivaten	435
7. Ausblick	437

nistisch im Wesentlichen darin unterscheidet, dass das Metallatom zunächst in  $\beta$ -Stellung zu der zu spaltenden C-C-Bindung positioniert sein muss (Schema 1, Weg C).<sup>[9–11]</sup> Prozesse, die durch einen Abbau der Ringspannung angetrieben werden, finden insbesondere in Substraten mit  $n = 1, 2$  statt. Letzten Endes sind noch C-C-Bindungsfragmentierungen von tertiären Alkoholen zu erwähnen, deren Anwendung den Zugang zu einem breiten Spektrum an interessanten Molekülgeometrien eröffnet (Schema 1, Weg D).<sup>[9–11]</sup> Stärker aktivierte Systeme, wie Donor-Akzeptor-Cyclopropane<sup>[12a,b]</sup> oder durch Eliminierung induzierte Ringfragmentierungen,



**Schema 1.** Allgemeines Schema der C-C-Bindungsspaltung.

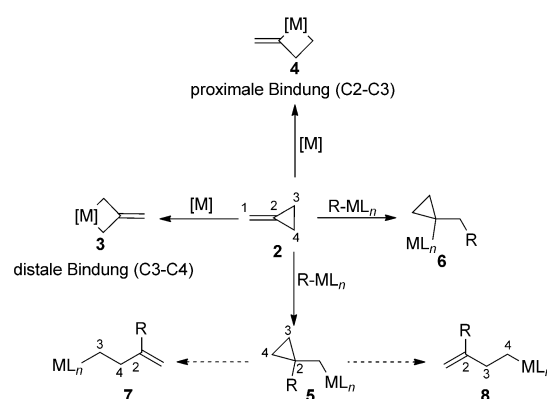
[\*] Prof. Dr. I. Marek, Dr. A. Masarwa, Dr. P.-O. Delaye, Dr. M. Leibelung  
Schulich Faculty of Chemistry and the Lise Meitner-Minerva Center  
for Computational Quantum Chemistry  
Technion – Israel Institute of Technology  
Technion City, Haifa 32000 (Israel)  
E-Mail: chilanm@tx.technion.ac.il



Schema 2. Selektivitäten der C-C-Bindungsaktivierung.

werden in diesem Aufsatz nicht berücksichtigt, da diese schon zu Genüge in kürzlich erschienen Übersichtartikeln diskutiert wurden.<sup>[12]</sup>

Selektivitätsprobleme treten auf, sobald verschiedene C-C-Bindungen zur selben Zeit aktiviert werden können. Bei der übergangsmetallkatalysierten C-C-Bindungsfragmentierung von Verbindung **1** treten, je nachdem, in welche Bindung das Metallatom [M] insertiert, zwei verschiedene Intermediate auf. Wird also die C2-C3-Bindung gebrochen, erhält man **Ins2**. **Ins1** wiederum resultiert durch die Fragmentierung zwischen C1 und C2 (Schema 2). Geht man jedoch von einer kontrollierbaren und selektiven C-C-Bindungsaktivierung aus (z.B. die ausschließliche Bildung von **Ins1**), so muss immer noch zwischen den Reaktivitäten von C1-[M] und C2-[M] unterschieden werden. Die Addition eines Elektrophils ergibt demnach zwei unterschiedliche Produkte **P1** bzw. **P2**. Rückblickend sei anzumerken, dass solche Selektivitätsunterschiede bei fast allen C-C-Bindungsspaltungen auftreten können (Schema 1, Weg A–C).



Schema 3. Möglichkeiten der C-C-Bindungsaktivierung von Methylen-cyclopropanen.

Die Selektivität von C-C-Bindungsspaltungen wird am besten von den bislang schon gut verstandenen gespannten Systemen beschrieben. Methylen-cyclopropane **2**, in Kombination mit Übergangsmetallen, repräsentieren dabei ein sehr gutes Beispiel für die Bildung von interessanten Produkten über verschiedene Reaktionskanäle, z.B. 1) die Insertion des Metalls [M] in die distale C3-C4-Bindung zur Bildung des Metallacyclus **3**. 2) Die Insertion in die proximale C2-C3-Bindung wiederum liefert dementsprechend Metallacyclus **4**. 3) Eine Addition der Organometallverbindung  $RML_n$  in die exocyclische Doppelbindung erzeugt dabei entweder Regioisomer **5** oder **6** (Schema 3).<sup>[10]</sup> Ausgehend von **5** kann die neu erzeugte Spezies nun entweder Isomer **7** oder **8** bilden, je



Ilan Marek promovierte 1988 an der Université Pierre et Marie Curie, Paris (Frankreich). Nach einer Anstellung als Forscher am CNRS (seit 1990) wechselte er 1997 an das Technion – Israel Institute of Technology, wo er zurzeit eine Professur bekleidet. Seit 2005 hat er außerdem den Sir Michael and Lady Sobell Academic Chair inne. Er erhielt zahlreiche Ehrungen, zuletzt den Janssen Award for Creativity in Organic Synthesis (2012), den Israel Chemical Society Award for Excellence (2012) und das Moore Distinguished Scholar Appointment from California Institute of Technology (2013).



Pierre-Olivier Delaye erhielt einen MS (Biochemie und organische Chemie) und promovierte (2010) in Organometallchemie unter der Anleitung von Prof. J. Szymoniak an der Université de Reims Champagne-Ardenne (Frankreich). Nach einem Postdoktorat bei Prof. I. Marek am Technion – Israel Institute of Technology befasst er sich seit kurzem als Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER) an der Université François Rabelais in Tours (Frankreich) in der Gruppe von Prof. J. Thibonnet und Prof. M. Abarbri mit Heterocyclenchemie.



Ahmad Masarwa studierte Chemie am Technion – Israel Institute of Technology. 2013 promovierte er mit einer Arbeit über selektive metallvermittelte C-C-Bindungsaktivierung gespannter Verbindungen unter der Anleitung von Prof. Ilan Marek. Seine Studien wurden kürzlich für den IUPAC-Solvay International Award for Young Chemists ausgewählt. zurzeit ist er als Postdoktorand in der Gruppe von Prof. Richmond Sarpong an der UC Berkeley (USA) tätig.



Markus Leibel erhielt sein Diplom im Jahr 2009 unter der Anleitung von Prof. Daniel B. Werz an der Georg-August-Universität Göttingen und promovierte mit einer Arbeit über Domino-Carbopalladierungen an dialkylsubstituierten Kohlenhydraten und Arenen (2013; Lichtenberg-Stipendium der CaSuS Graduate School). Nach einem kurzen Aufenthalt an der Technischen Universität Braunschweig ist er seit Dezember 2013 Postdoktorand in der Gruppe von Prof. Ilan Marek am Technion – Israel Institute of Technology (Feodor-Lynen-Stipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung).



nachdem welche der beteiligten C-C-Bindungen gespalten wird (vergleiche Weg C in Schema 1).<sup>[10]</sup> Der Vorteil dieser vielseitigen Reaktivität stellt gleichermaßen auch die Beschränkung solcher Systeme dar. Für Verbindungen, in denen der Abbau der Ringspannung die C-C-Bindungsspaltung verursacht, muss auch gleichermaßen die Selektivität kontrolliert werden können.<sup>[11]</sup>

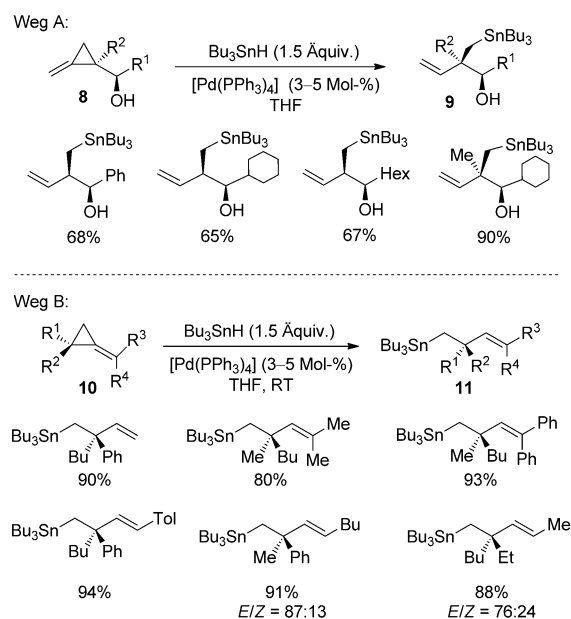
Da die Grundlagen und detailliertere mechanistische Studien von C-C-Bindungsaktivierungen sowohl kürzlich als auch in den vergangenen Jahren weitestgehend in hervorragenden Übersichtsartikeln<sup>[3]</sup> erörtert wurden, wird sich dieser Aufsatz hauptsächlich mit metallvermittelten C-C-Bindungsspaltungen zur stereoselektiven Synthese von acyclischen System befassen. Dabei werden insbesondere die vier verschiedenen mechanistischen Pfade aus Schema 1 ins Auge gefasst. Wie bereits angesprochen, sind C-C-Bindungsfragmentierungen mit elektronenziehenden Gruppen mechanistisch von den hier präsentierten Arbeiten zu unterscheiden; sie werden daher für diesen Übersichtartikel gänzlich außer Acht gelassen.<sup>[12]</sup>

Gegenstand dieses Aufsatzes sind zunächst Kohlenstoff-Kohlenstoff-Aktivierung von Alkylidencyclopropanen, die gewöhnlicherweise über  $\beta$ -Kohlenstoff-Spaltung fragmentieren (Weg C, Schema 1). Als nächsten werden C-C-Bindungsspaltungen von Cyclopropanen und Cyclobutanen durch direkte C-C-Aktivierung (Weg B, Schema 1) oder  $\beta$ -C-Fragmentierung erläutert. Den Abschluss bilden einige Beispiele von  $\beta$ -C-Eliminierungen tertiärer Alkohole (Weg D, Schema 1).

## 2. Kohlenstoff-Kohlenstoff-Spaltung von Alkylidencyclopropanen

Von besonderer Relevanz für Synthesen ist die Kontrolle der Reaktivität von Methylencyclopropanen (MCP) und Alkylidencyclopropanen (ACP), da diese den Zugang zu einzigartigen Produkten ermöglicht. Nichtsdestotrotz kann diese Regulierbarkeit nicht durch simples Anpassen der Reaktionsbedingungen erreicht werden, da die Reaktivität für gewöhnlich durch die Substratstruktur vorgegeben wird. Erste Arbeiten zeigen vielversprechende Ergebnisse, wenn MCP-Carbinole **8** in Gegenwart von katalytischen Mengen  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  (3–5 Mol-%) und einem geringfügigen Überschuss an Tributylzinnhydrid in THF umgesetzt werden.<sup>[13]</sup> Die daraus resultierende Ringöffnung zu Homoallylstannanen **9** liefert ein einzelnes Diastereomer in guten bis exzellenten Ausbeuten (Weg A, Schema 4). Die relative Konfiguration der Homoallylstannane **9** ergibt sich aus der jeweiligen Konfiguration der Startmaterialien **8**. Daraus wird ersichtlich, dass während der Reaktion die Stereozentren erhalten bleiben und keine zuvor eingeführte stereochemische Information verloren geht. Dieselbe Reaktionssequenz konnte ebenfalls erfolgreich für die Umsetzung von ACP-Derivaten **10** zu den jeweiligen Ringöffnungsprodukten **11** eingesetzt werden (Weg B, Schema 4).<sup>[14]</sup>

Die Bildung der Produkte kann durch den folgenden Mechanismus veranschaulicht werden: Die oxidative Addition eines Palladium(0)-Katalysators in die Zinn-Wasserstoff-

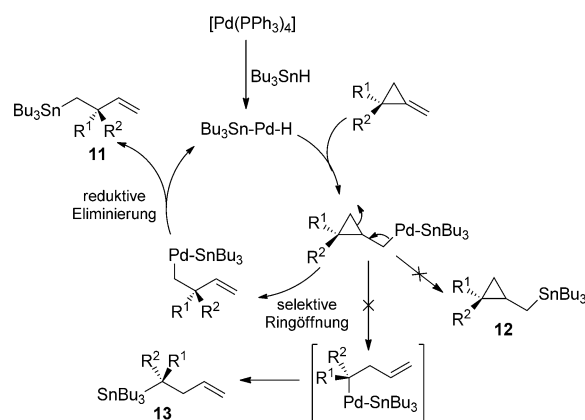


**Schema 4.** Hydrostannylierung von Alkylidencyclopropanen

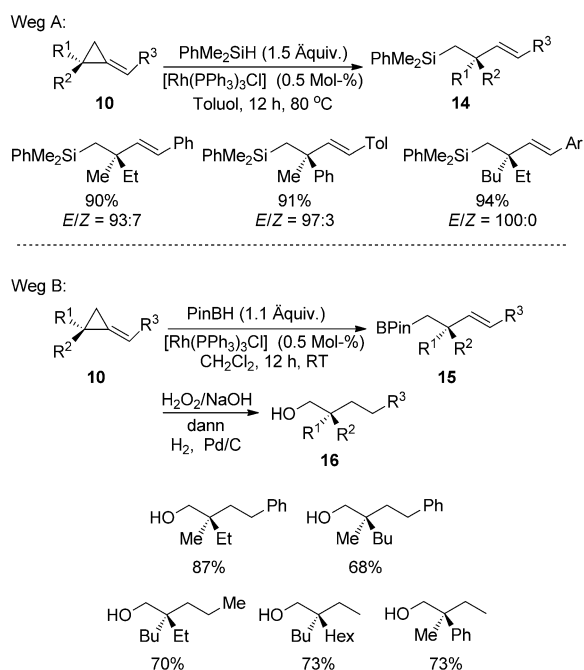
Bindung des Tributylzinnhydrids erzeugt zunächst eine Stannypalladiumspezies. Diese wiederum hydropalladiert die exocyclische Doppelbindung des MCP. Das daraus resultierende (Cyclopropylmethyl)palladiumstannan unterläuft nun schneller eine Ringöffnung als eine reduktive Eliminierung zu Cyclopropylstannan **12**, das nicht während der Reaktion gebildet wird. Zudem findet zweitens eine hoch regioselektive C-C-Bindungsfragmentierung statt, da neben dem primären Homoallylstannan **11** kein tertiäres Stannan **13** gebildet wird (Schema 5).<sup>[14]</sup>

Die Rhodium-katalysierte Hydrosilylierung (Weg A, Schema 6)<sup>[15]</sup> oder Hydroborierung (Weg B, Schema 6) verursacht ebenfalls eine C-C-Bindungsspaltung und gibt so stereoselektiven Zugang zu acyclischen Organosilanen **14** bzw. Boronsäureestern **15** in jeweils guten bis exzellenten Ausbeuten (Schema 6).<sup>[14]</sup>

Wie aus den *E/Z*-Verhältnissen der Reaktionsprodukte **14** zu entnehmen ist, handelt es sich hierbei um einen stereose-

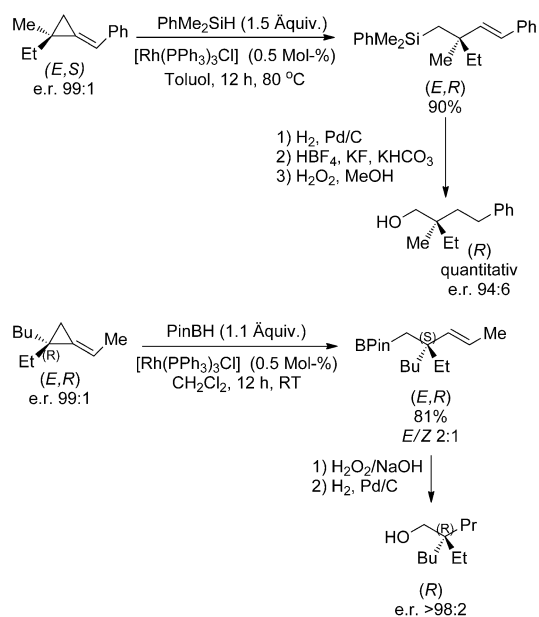


**Schema 5.** Postulierter Reaktionsmechanismus der Hydrostannylierung von ACP.

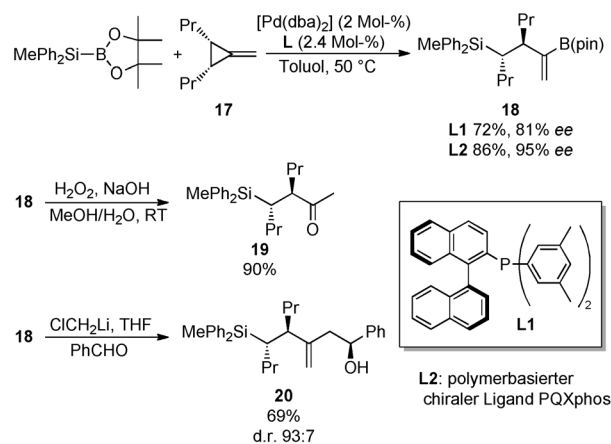


**Schema 6.** Rhodium-katalysierte Hydrosilylierung und Hydroborierung von ACP. PinBH = Pinakolboran, Tol = *p*-Tolyl.

lektiven Prozess, da sich das *E/Z*-Verhältnis der Startmaterialien **10** in dem der Produkte wiederfindet.<sup>[14]</sup> Die Ringöffnung liefert zudem ausschließlich das primäre Alkylsilan oder Boronsäureester. Somit bleibt die Integrität und damit die absolute Konfiguration des quartären Stereozentrums weitestgehend erhalten.<sup>[16,17]</sup> Werden also enantiomerenreine ACP wie (*E*)-**10**<sup>[18]</sup> der Rhodiumkatalyse unterworfen, bilden sich die entsprechenden (*E*)-Homoallylsilane **14** und (*E*)-Homoallylborane **15** mit gleichbleibenden Enantiomeren-



**Schema 7.** Einführung enantiomerenangereicherter ausschließlich kohlenstoffsubstituierter Stereozentren.



**Schema 8.** Desymmetrisierung von *meso*-Methylcyclopropanen durch selektive C-C-Bindungsspaltung. dba = Dibenzylidenacetone.

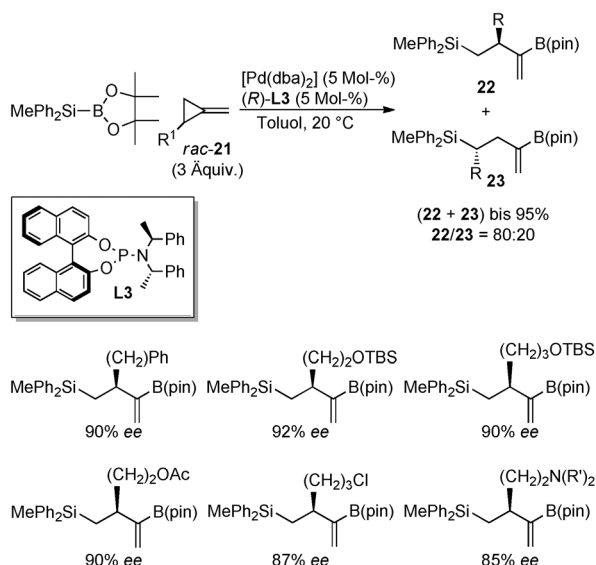
verhältnissen, wie durch Bestimmung der Reaktionsprodukte, nach Reduktion der Doppelbindung und anschließender Oxidation, nachgewiesen wurde (Schema 7).<sup>[14,18,19]</sup>

Die Palladium-katalysierte C-C-Bindungsspaltung des *meso*-Methylcyclopropanen **17** führt zur regioselektiven Einführung einer Silyl- und Borylgruppe<sup>[20,21]</sup> an die gesplattene C-C-Bindung. Die Produkte **18** werden dabei in guten Ausbeuten, jedoch nur mit mäßigen Enantiomerenreinheiten erhalten (Schema 8).<sup>[22]</sup> Das enantiomerenangereicherte Substrat **18** dient als vielseitiges Intermediat für die oxidative Umsetzung zu  $\beta$ -Silylketonen **19** oder die diastereoselektive Homologisierung zu Homoallylalkoholen **20**.<sup>[23]</sup> Die Enantioselectivitäten sowie die Ausbeuten konnten durch den Einsatz eines Polymer-basierten Liganden mit helical-chiralem Rückgrat<sup>[24]</sup> anstelle eines 2-Diarylphosphanyl-1,1'-binaphthyl-Liganden verbessert werden.<sup>[25]</sup>

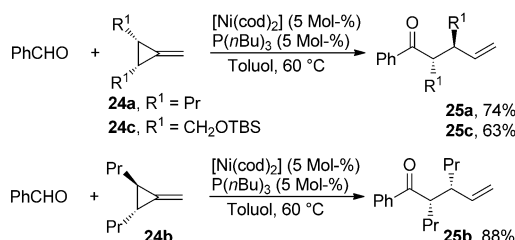
Auf der Grundlage dieser Arbeiten konnte zudem die kinetische Racematspaltung von 1-Alkylmethylcyclopropanen **21** mittels einer Palladium-katalysierten silaborierenden C-C-Fragmentierung verwirklicht werden. Die chiralen Alkenylboronsäuren **22** wurden in guten Ausbeuten und Enantioselectivitäten erhalten.<sup>[26]</sup> Die Bildung des Regioisomers **23** kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden, sodass noch immer etwa 20 % dieser Verbindung als Nebenprodukt, aufgrund einer Aktivierung der näher zum Metall gelegenen C-C-Bindung, anfallen (Schema 9).

Die Nickel-katalysierte intermolekulare Hydroacylierung von MCP verläuft über eine stereoselektive Spaltung des Cyclopropanrings und ermöglicht damit einen Zugang zu  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ketonen **25**.<sup>[27]</sup> Die Reaktion von diastereomeren *cis/trans*-MCP **24a,b** und Benzaldehyd verläuft hoch stereoselektiv und liefert jeweils (*S\*,S\**)- und (*S\*,R\**)-**25a,b** in hohen Diastereomerenreinheiten. Die Reaktion von **24c** verlief selbst nach Erhöhung der Temperatur auf 80 °C nur sehr langsam und ergab schließlich **25c** in moderater Ausbeute von 63 % (Schema 10).

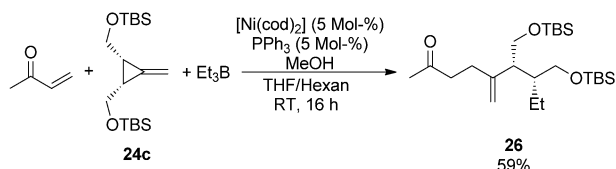
In bestimmten Fällen kann der Aldehyd durch eine  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung als Reaktionspartner ersetzt werden. Diese Veränderung bewirkt, dass das Michael-System zunächst eine 1,4-Addition unterläuft und nach der C-C-Bindungsfragmentierung, in Gegenwart von Triethylboran



**Scheme 9.** Kinetische Racematspaltung von 1-Alkyl-2-methylcyclopropanen.



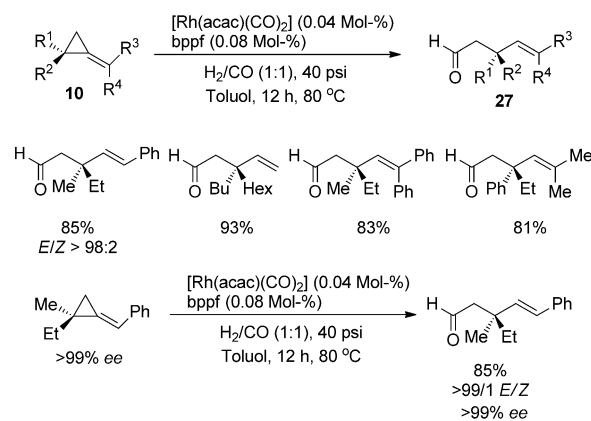
**Scheme 10.** Ni-katalysierte intermolekulare Hydroacylierung. cod = 1,5-Cyclooctadien, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.



**Scheme 11.** Ni-katalysierte C-C-Bindungsspaltung von MCP und Enonen.

und einem Nickelkatalysator, stereospezifisch das  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Keton bildet (Schema 11).<sup>[28]</sup>

Die synthetisch sehr interessante Hydroformylierung von MCP und ACP **10** wurde erst kürzlich erschlossen, sodass nun lineare Aldehyde **27** in guten Ausbeuten, und unabhängig vom Substitutionsmuster der Startmaterialien, zugänglich sind (Schema 12).<sup>[29]</sup> Zudem sei anzumerken, dass die C-C-Fragmentierung schneller abläuft als die konkurrierende Insertion von CO/H<sub>2</sub> und anschließende reduktive Eliminierung, da keinerlei Cyclopropylcarbaldehyd nachgewiesen werden konnte. Um die Vielseitigkeit dieser Methode weiterhin auf die Probe zu stellen, wurden die Alkyldicyclopropane **10** in lineare Aldehyde **27** überführt. Schema 12 veranschaulicht, dass mithilfe dieser Transformation auf erstaunlich leichte Art und Weise enantiomerenangereicherte

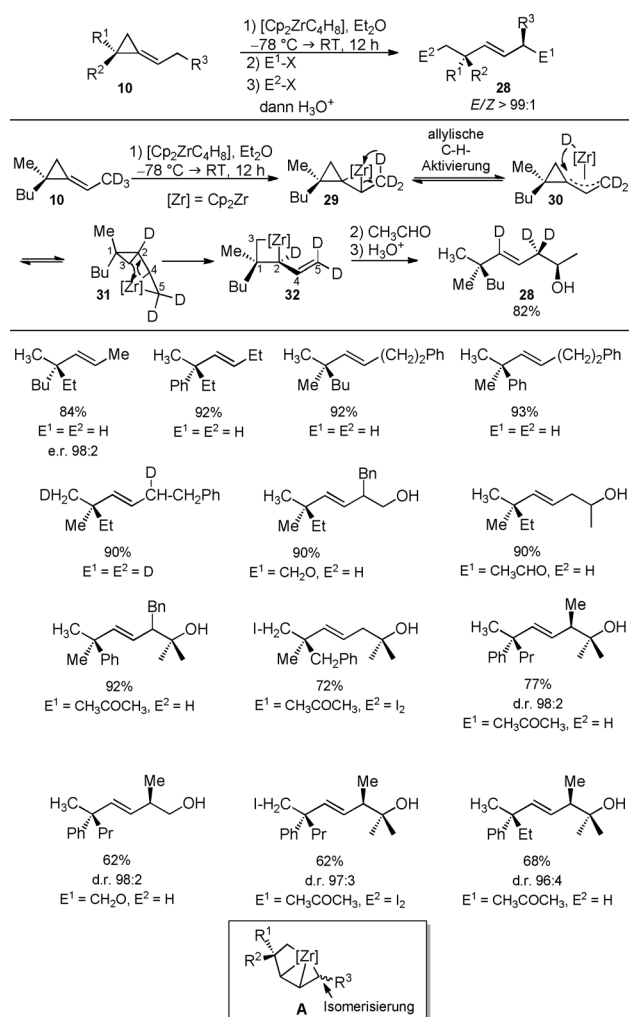


**Scheme 12.** Hydroformylierung von Alkyldicyclopropanen. acac = Acetylacetonat, bppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.

Verbindungen mit ausschließlich kohlenstoffsubstituierten Stereozentren<sup>[17]</sup> erschlossen werden konnten.<sup>[29]</sup>

Werden Alkyldicyclopropane **10** mit dem Negishi-Reagens [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>ZrCp<sub>2</sub>]<sup>[30]</sup> und darauf folgend mit zwei unterschiedlichen Elektrophilen umgesetzt, können acyclische Molekülgerüste des Typs **28** in guten Ausbeuten mit ausschließlicher *E*-Selektivität und unter Einführung zweier stereogener Elemente, einschließlich eines ausschließlich kohlenstoffsubstituierten Stereozentrums, erhalten werden.<sup>[31]</sup> Um ein tieferes Verständnis des Reaktionsmechanismus zu erhalten wurden Deuterierungsstudien durchgeführt. Diese Experimente stützen die These, dass nach Reaktion des Negishi-Reagens mit **10** ein neues Zirconacyclopropan-Intermediat **29** erhalten wird. Eine C-D-Spaltung ergibt dann einen  $\eta^3$ -Allylkomplex **30**, der wiederum nach Deuteriuminsertion das Zirconacyclopropan **31** bildet.<sup>[32]</sup> Ein irreversibler Reaktionsschritt überführt **31** in eine Allyl(alkyl)zirconium Spezies **32**, die auch als  $\pi$ -Allylzirconocenkomplex angesehen werden kann.<sup>[33]</sup> Von den beiden C-C-Bindungen, die prinzipiell aktiviert werden könnten (C1-C2 oder C2-C3 in **31**) wird ausschließlich die letztere Bindung, unter Bildung eines doppelt metallierten Zirconocenderivats **32**, in primärer Alkyl- und Allylstellung, gespalten. Da das allylische C2-Zr-Fragment gegenüber Elektrophilen reaktiver ist als das Alkyl-C3-Zr-Fragment,<sup>[34]</sup> reagiert das erste Elektrophil selektiv mit der allylischen Zirconocen-Funktionalität an der C5-Position. Das zweite Elektrophil reagiert anschließend mit dem verbleibenden C3-Zr-Fragment und bildet das vollständig funktionalisierte Produkt **28**. Da enantiomerenreine Alkyldicyclopropane recht einfach zugänglich sind<sup>[16]</sup> und das quartäre Stereozentrum nicht während des Prozesses racemisieren kann, kann die optische Reinheit der Reaktionsprodukte als annähernd identisch angenommen werden. Und tatsächlich werden dieselben Enantiomerenverhältnisse von e.r. = 98:2 erhalten, wenn enantiomerenangereicherte Verbindungen **10** (R<sup>1</sup> = Bu, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = H; e.r. = 98:2) mit den Negishi-Reagens und H<sup>+</sup> als Elektrophil umgesetzt werden. Ungeachtet der *E/Z*-Verhältnisse der Startmaterialien **10** wird ausschließlich das *E*-Isomer des offenkettigen Addukts **28** (*E/Z*-Verhältnis > 98:2) erhalten.<sup>[35]</sup>

Um die Bandbreite dieser Reaktion zu veranschaulichen, wurde die Palette an Elektrophilen auf Ketone und Aldehyde



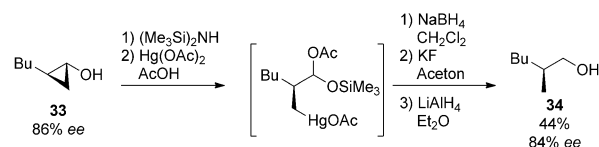
**Scheme 13.** Zusammenspiel von allylischer C-H- und selektiver C-C-Aktivierung. Bn = Benzyl.

erweitert. Die verbleibende primäre Organozirconocen-Spezies kann nun auch mit anderen Elektrophilen, z. B. Iod, doppelt funktionalisierte Produkte bilden. Schema 13 zeigt diverse Beispiele, die durch diesen kombinierten C-H- und C-C-Bindungsfragmentierungsansatz<sup>[31,36]</sup> zugänglich sind. Durch die duale Reaktivität des allylischen und alkylsubstituierten Zirconocen bietet sich, durch den Transfer stereochemischer Information an entfernte Molekülpositionen, die Möglichkeit einer 1,4-Induktion in acyclische Systeme. Um Diastereoselektivitäten von derartig entfernten Kohlenstoffatomen zu erzeugen, wurde Alkylidencyclopropan **10** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Pr}$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ) mit dem Negishi-Reagens bei 60 °C in THF für einige Stunden erhitzt. Nach Zugabe des ersten Elektrophils und anschließender Hydrolyse wurde das acyclische Produkt in guten Ausbeuten mit einem Diastereomerenverhältnis von 98:2 erhalten.<sup>[31]</sup> Interessanterweise wurde ohne zusätzliches Erhitzen nur ein mäßig gutes Diastereomerenverhältnis von 3:1 erzielt. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass vor der Reaktion mit der Carbonylverbindung das thermodynamisch stabilere *E*-Isomer, aus Konformeren des substituierten Allylzirconocenfragments, bei höheren Temperaturen quantitativ gebildet werden kann

(Intermediat **A**, Schema 13).<sup>[33]</sup> Diese Methode kann mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten auf vielfältige acyclische Produkte übertragen werden.

### 3. C-C-Bindungsaktivierung von Cyclopropanen

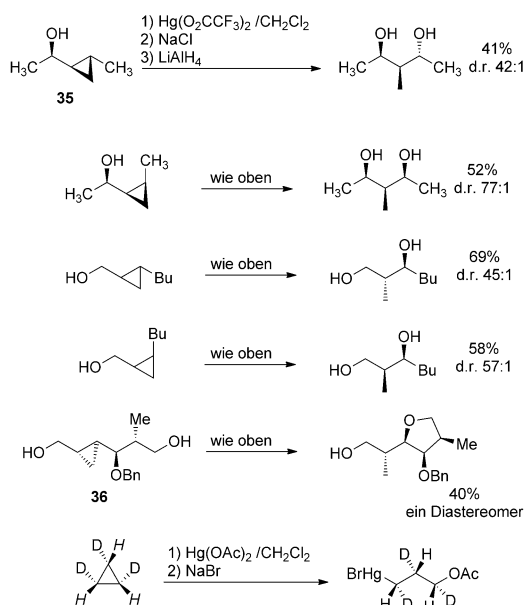
Der Wert von Cyclopropanen in der organischen Synthese beruht hauptsächlich auf einem einzigartigen Charakteristikum des Dreirings. Aufgrund seiner inhärenten Ringspannung, der thermodynamischen Triebkraft zahlreicher Transformationen, können diverse Ringöffnungsreaktionen vollzogen werden. Die erfolgreiche Anwendung solcher Systeme erfreut sich derzeit großer Beliebtheit und ist daher auch immer wieder Thema aktueller Literatur.<sup>[37]</sup> In diesem Aufsatz soll darauf verzichtet werden, all diesen Reaktionen und Anwendungsbeispielen gerecht zu werden, stattdessen befassen wir uns im Folgenden hauptsächlich mit C-C-Bindungsspaltungen von Cyclopropanen zum Aufbau von stereogenen Zentren in acyclischen Systemen. Auf dieser Grundlage wurden  $\beta$ -Acetoxyquecksilberketone<sup>[38,39]</sup> aus Siloxycyclopropanen synthetisiert. Enantiomerenreine Cyclopropanole<sup>[40]</sup> **33** wurden unter Erhaltung der Enantiomerenverhältnisse in offenkettige Alkohole **34** umgesetzt (Schema 14).<sup>[41]</sup>



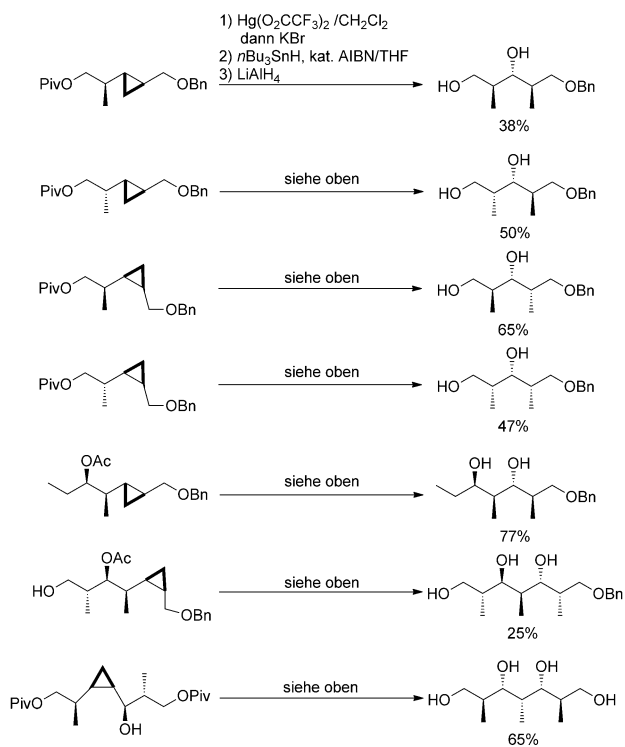
**Scheme 14.** Acetoxymercuration von Cyclopropanolen.

Die stereospezifische Oxymercuration von Cyclopropanolen,<sup>[41]</sup> in Kombination mit einer durch Sauerstoff dirigierten Cyclopropanierung acyclischer Alkohole,<sup>[42,43]</sup> schuf einen direkten und stereoselektiven Zugang zu verschiedenen substituierten Polypropionatfragmenten. Diese bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der konformativ flexiblen Cyclopropylcarbinole gestatten eine vollständige Inversion der Konfiguration des Dreirings **35** unter Anwendung von Quecksilber(II)-trifluoracetat (Schema 15).<sup>[44]</sup> Die Ergebnisse zeigen also, dass eine stereoselektive Ringöffnung, und somit eine gezielte Fragmentierung der distalen C-C-Bindung relativ zur Hydroxygruppe, auftritt.<sup>[45,46]</sup>

Werden Dicyclopropan- oder Tricyclopropancarbinol den gleichen Reaktionsbedingungen unterworfen, so entsteht über eine elektrophile Ringöffnung ein stabilisiertes Carbokation, und es kommt wiederum zur Bildung zweier Diastereomere.<sup>[47]</sup> Demgegenüber werden exzellente Regio- und Stereoselektivitäten für die quecksilbervermittelte Umsetzung von **36** beobachtet (Schema 15). Die dabei erhaltenen Produkte zeichnen sich zum einen durch hohe Enantiomerenreinheiten aus, und des Weiteren wird ein bequemer Zugang zu hochsubstituierten Tetrahydrofuranen geschaffen.<sup>[47]</sup> Die Eleganz dieser Reaktion wird ersichtlich, wenn man das Cyclopropanfragment als ein Hydroxymethyläqui-



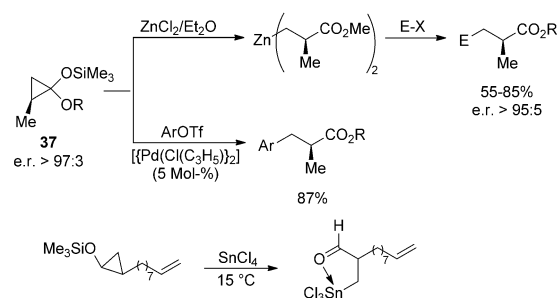
**Schema 15.** Acetoxymercuration von Cyclopropylcarbinol-Derivaten.



**Schema 16.** Herstellung von Polyketidfragmenten. AIBN = Azobisisobutyronitril, Piv = Pivaloyl.

valent versteht, dessen absolute Konfiguration derjenigen des Dreirings entspricht. Somit wurden im Folgenden ausgehend von geeigneten Cyclopropanderivaten ebenfalls längerkettige Einheiten erhalten (Schema 16).<sup>[48,49]</sup>

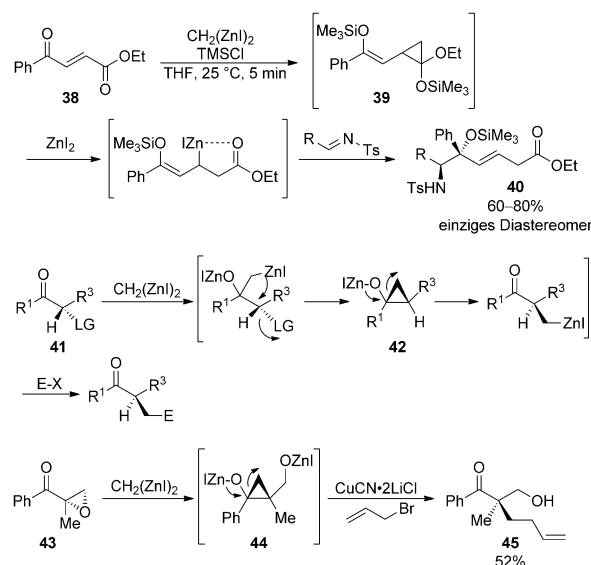
Das Homoenolat des Methylisobutyrate wurde durch selektive Ringöffnung des Siloxycyclopropan 37, unter Verwendung eines halben Äquivalents frisch hergestellten  $\text{ZnCl}_2$



**Schema 17.** Selektive C-C-Aktivierung von Siloxycyclopropanen. Tf = Trifluormethansulfonyl.

in Diethylether bei Raumtemperatur, erhalten. Interessanterweise konnte auch nach mehrtägiger Lagerung des Homoenolats die Chiralität vollständig bewahrt werden (Schema 17).<sup>[50]</sup> Zudem wurde unter Verwendung von 5–10 Mol % eines Palladiumkatalysators und Aryltriflats eine katalytische Variante dieser Reaktion verwirklicht.<sup>[51]</sup> Der Einsatz von  $\text{TiCl}_4$  führte hingegen zur Isomerisierung der Ringöffnungsprodukte.<sup>[52]</sup>

Des Weiteren diente diese Reaktion als Basis für eine Tandemtransformation  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone 38 mit Di(iodozincio)methan und in Anwesenheit von Trimethylsilylchlorid. Der dabei erhaltene Silylenolether 39 kann nun wiederum in hohen Ausbeuten und diastereoselektiv, über eine Siloxyallyl-Metallspezies, mit Tosyliminen die jeweiligen sekundären Amine 40 bilden (Schema 18).<sup>[53]</sup> Nach demsel-



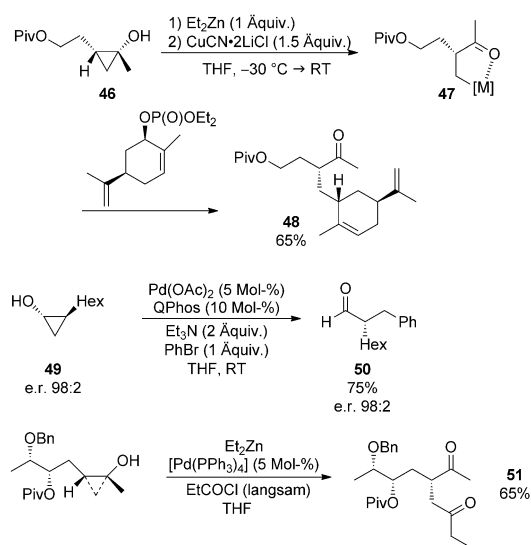
**Schema 18.** Selektive Erzeugung von cyclopropylsubstituierten Zinkalkoxiden durch Tandemreaktionen. TMS = Trimethylsilyl, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

ben Prinzip wurde im Anschluss die nucleophile Addition des Di(iodozincio)methans an das Keton 41 verwirklicht. Durch Eliminierung der Abgangsgruppe wird daraus die Spezies 42<sup>[54,55]</sup> erhalten, aus welcher die primären Organiozinkverbindung resultiert. Die Verwendung verschiedener Elektro-



phile bietet schließlich Zugang zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -substituierten Ketonen unter Erhaltung der Enantiomerenverhältnisse der Startmaterialien (Schema 18). Auch wenn diese Methode sehr gute Ergebnisse für die Einführung von tertiären Stereozentren in  $\alpha$ -Position von Ketonen liefert, war die Adaption zur Synthese von ausschließlich kohlenstoffsubstituierten Stereozentren weitaus schwieriger, da  $S_N2$ -Reaktionen insgesamt an dieser Art von Substraten nur schlecht ablaufen. Weil das Epoxid eine bessere Abgangsgruppe ist, bildet  $\alpha$ -Alkyl- $\alpha,\beta$ -epoxyketon **43** mit Di(iodozincio)methan die Alkoxyzinkspezies **44**. Wird dieses Intermediat wiederum mit  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$  und Allylbromid versetzt, so entsteht das Keton **45** mit vollständig kohlenstoffsubstituiertem Stereozentrum und dem Enantiomerenverhältnis des Ausgangsmaterials (Schema 18).<sup>[54]</sup> Desweiteren sind auch Iridiumkatalysatoren wie  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  in der Lage, hocheffizient Cyclopropanole in  $\alpha$ -Alkylketone zu überführen.<sup>[56]</sup>

Es ist naheliegend, dass die direkte Umsetzung von Cyclopropanol **46**, das leicht durch Kulinkovitch-Cyclopropanierung zugänglich ist,<sup>[40]</sup> Diethylzink und einem Kupfersalz die Bildung eines Zink- oder Kupferhomoenolats **47** durch selektive Ringöffnung des Metallacyclopropanolats ermöglicht. Durch Abfangen dieser neu gebildeten Spezies in situ mit einem geeigneten Phosphorsäureester ist das Addukt **48** leicht zugänglich (Schema 19).<sup>[57]</sup> Eine direkte Arylierung des

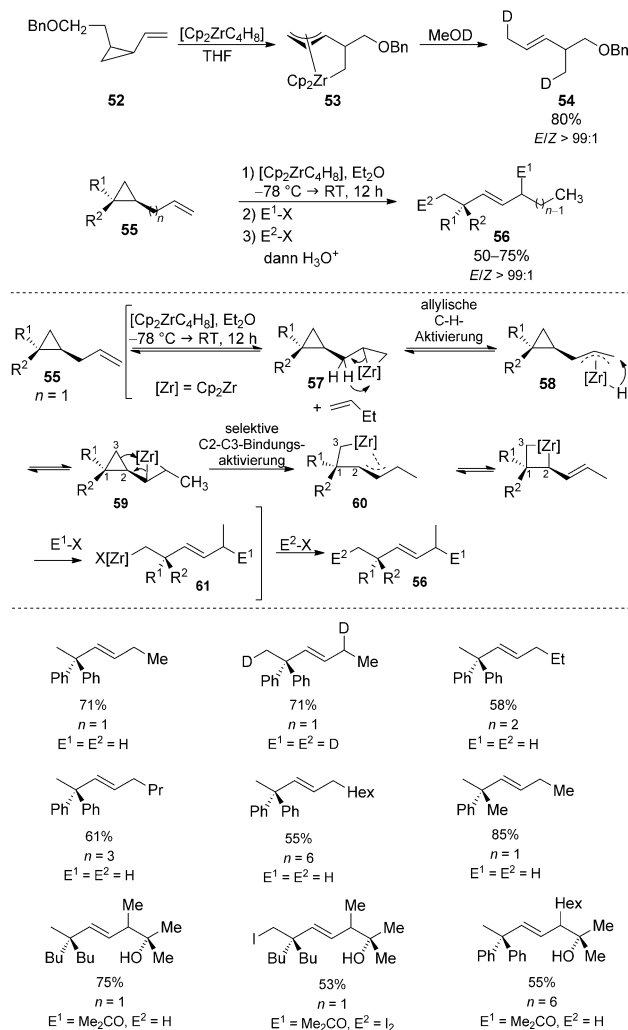


Schema 19. Selektive Ringöffnung von Cyclopropanolderivaten.

Cyclopropanols mittels eines Palladiumkatalysators und eines Arylhalogenids liefert den  $\beta$ -Arylaldehyd **50** in 75% Ausbeute mit demselben Enantiomerenverhältnis wie das Ausgangsmaterial (Schema 19).<sup>[58]</sup> Durch die Kombination der oben beschriebenen Palladiumkatalyse und der Verwendung von Diethylzink sind außerdem Acylierungen zum Aufbau von 1,4-Diketonen des Typs **51** möglich (Schema 19).<sup>[59]</sup>

Die Chemie von doppelt aktivierten Cyclopropanen wie 1,1-Cyclopropanodiester wurde bereits weitestgehend untersucht. Insbesondere Reaktionen mit Nucleophilen bieten eine

breites Produktspektrum, wobei der Reaktionsmechanismus eher dem einer konjugierten Addition gleicht, als dem einer C-C-Aktivierung. Daher werden Reaktionen dieser Art im Rahmen dieses Aufsatzes nicht besprochen.<sup>[12a,b,60–62]</sup> Interessanterweise findet eine selektive C-C-Bindungsspaltung von Vinylcyclopropanen **52** statt, wenn diese mit dem Zirconacyclopropan  $[\text{Cp}_2\text{ZrC}_4\text{H}_8]$  reagieren. Der daraus resultierende  $\eta^3$ -Allylkomplex **53** reagiert selektiv mit zwei Äquivalenten MeOD unter Bildung des Dideuteroaddukts **54** (Schema 20).<sup>[33,63]</sup> Diese Art von C-C-Bindungsspaltungen



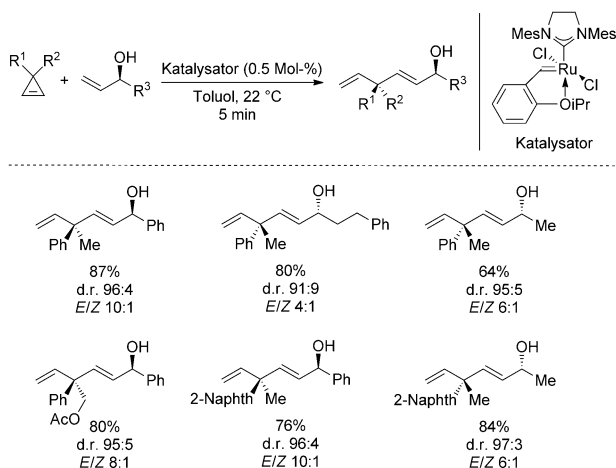
Schema 20. Zirconocen-vermittelte selektive C-C-Bindungsspaltung.

wurden kürzlich mit dem Konzept der C-H-Aktivierung vereint, was die Möglichkeit eröffnet,  $\omega$ -En-Cyclopropane **55** mithilfe eines einzigen metallorganischen Reagens in die funktionalisierten Produkte **56** zu überführen.<sup>[31]</sup> Dieser „Zirconium-Lauf“ wurde bereits für die Umsetzung von einfachen  $\omega$ -ungesättigten Fettalkoholen,<sup>[32]</sup> nichtkonjugierten  $\omega$ -Enolethern<sup>[35,64,65]</sup> und Alkylidencyclopropanen<sup>[31]</sup> zu Allyl-, Dienyl- und Cyclobutylzirconocenen etabliert.<sup>[31,32]</sup> Der Reaktionsmechanismus dieser Transformation ist in Schema 20 wiedergegeben. Zirconocyclopropan  $[\text{Cp}_2\text{ZrC}_4\text{H}_8]$

reagiert zunächst mit der terminalen Doppelbindung in **55** und bildet das dazugehörige Zirconocyclopropan **57**. Eine allylische C-H-Aktivierung führt zu dem  $\eta^3$ -substituierten Übergangszustand **58**, der nach Hydridinsertion das Zirconocyclopropan **59** bildet. Dieses Intermediat, welches über eine Kohlenstoff-Zirkonium-Bindung in  $\beta$ -Position zum Dreiring verfügt, unterzieht sich einer irreversiblen C2-C3-Bindungsspaltung und führt somit zur acyclischen metallorganischen Spezies **60**. Die nächste Herausforderung besteht in der selektiven Unterscheidung der beiden neu erzeugten Kohlenstoff-Metall-Bindungen in **60**. Da jedoch die Allylzirconocen-Funktionalität (C2-Zr) signifikant reaktiver ist als das Alkyläquivalent (C3-Zr), reagiert das erste Elektrophil selektiv über einen  $S_E2'$ -Prozess zum intermediären Produkt **61**, dessen Reaktion mit einem weiteren Elektrophil in hohen Ausbeuten und mit vollständiger *E*-Selektivität das Produkt **56** ergibt (Schema 20). Diese Tandemreaktion aus allylischer C-H-Aktivierung und C-C-Fragmentierung war nicht auf  $\omega$ -Encyclopropane mit nur einer verbrückenden Methyleinheit beschränkt, sondern auch längerkettige Verbindungen **55** ( $n=2$  bis 6) konnten erfolgreich umgesetzt werden. Das Metallatom wandert hierbei entlang der Kohlenstoffkette und bildet schließlich das analoge Intermediat **59**, welches wiederum, dem oben genannten Mechanismus folgend, das Produkt **56** in guten Ausbeuten liefert.

#### 4. C-C-Bindungsaktivierung von Cyclopropenderivaten

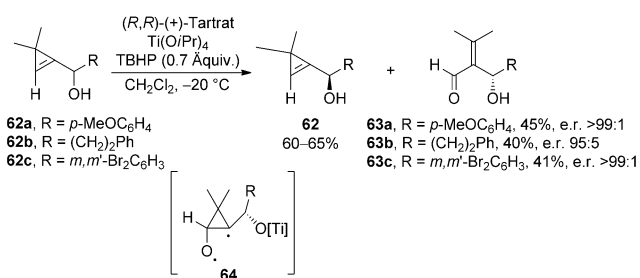
Etwas abseits von klassischen C-C-Aktivierungsstrategien, wie sie in Schema 1 skizziert wurden, steht die Ringöffnungs-/Kreuzmetathese<sup>[66]</sup> von Doppelbindungssystemen. Schema 21



**Schema 21.** Ru-katalysierte diastereoselektive Ringöffnungs-/Kreuzmetathese. Mes = Mesityl (2,4,6-Trimethylphenyl).

zeigt, dass Ruthenium-katalysierte diastereoselektive Ringöffnungs-/Kreuzmetathesen („diastereoselective ring-opening/cross-metathesis“, DROCM) von Cyclopropenen mit enantiomerenangereicherten Allylalkoholen einen schnellen Zugang zu nichtkonjugierten Dienen mit Stereozentren in

1,4-Stellung bieten.<sup>[67]</sup> Die erstaunlich guten Stereoselektivitäten dieser Rutheniumkatalyse werden mit einem bislang nur selten beschriebenen Bindungsmechanismus erklärt, in dem das Proton der Hydroxygruppe an den Chlorliganden des Metallatoms bindet. Dies ermöglicht wiederum eine oxidative Addition in die Cyclopropendoppelbindung und führt entsprechend zum offenkettigen Addukt.<sup>[68]</sup> Die kinetische Racematspaltung<sup>[69]</sup> von Cyclopropylcarbinolen **62** liefert die entsprechenden Baylis-Hillman-Addukte **63**<sup>[70]</sup> in guten Ausbeuten sowie die nicht umgesetzten, enantiomerenangereicherten Cyclopropylcarbinole **62** (Schema 22).<sup>[71]</sup>



**Schema 22.** Regioselektive C-C-Bindungsspaltung innerhalb der Oxidation von Cyclopropenylcarbinolen. TBHP = *tert*-Butylhydroperoxid.

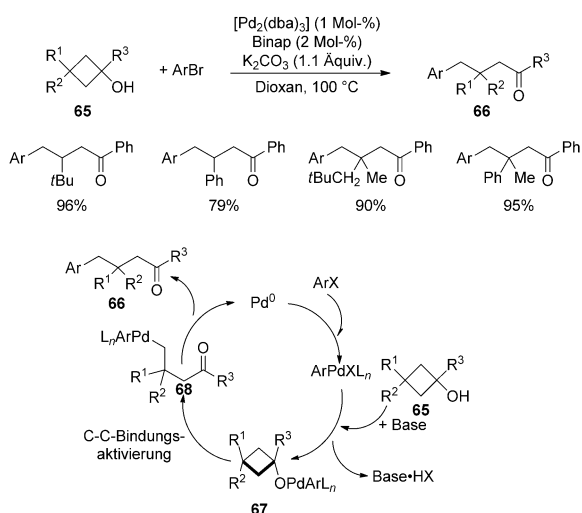
Bezüglich des Mechanismus dieser Oxidation geht man interessanterweise von der Beteiligung des biradikalischen Intermediats **64** aus.

#### 5. C-C-Bindungsspaltung von Cyclobutanderivaten

Wie bereits eingehend diskutiert,<sup>[72]</sup> ermöglicht der Abbau der Ringspannung von Cyclopropanen (27.5 kcal mol<sup>-1</sup>) den selektiven Aufbau von diversen acyclischen Systemen durch C-C-Bindungsaktivierung. Da die Ringspannung von Cyclobutanen innerhalb der gleichen Größenordnung liegt (26.7 kcal mol<sup>-1</sup>), kann davon ausgegangen werden, dass auch C-C-Bindungsfragmentierungen an solchen Systemen möglich sein sollten. Die jedoch wesentlich höhere Reaktivität von Cyclopropanen konnte durch DFT-Studien erklärt werden. Diese zeigen, dass die C-C-Bindungsspannung in Dreiringen insgesamt um 10 kcal mol<sup>-1</sup> größer ist als in Cyclobutansystemen. Dies wird wiederum auf die höheren C-H-Bindungsenergien in Vierringen (etwa 8.0 kcal mol<sup>-1</sup>) zurückgeführt.<sup>[73,74]</sup>

Die bahnbrechenden Arbeiten von Uemura verdeutlichen, dass C-C-Bindungsspaltung von Cyclobutanolen durch aerobe Palladium-katalysierte  $\beta$ -Kohlenstoff-Fragmentierungen zu realisieren sind.<sup>[75]</sup> Diese Resultate schufen die Grundlage zur Synthese von  $\gamma$ -arylierten Ketonen **66** ausgehend von Cyclobutanolen in hohen Ausbeuten (Schema 23).<sup>[76]</sup>

Mechanistisch ist davon auszugehen, dass nach einer oxidativen Addition des Palladiumkatalysators in die Aryl-Halogen-Bindung, die neu erzeugte Arylpalladiumspezies einer basenvermittelten Substitution unterliegt und somit das Palladium(II)-alkoholat **67** bildet. Eine darauf folgende



**Schema 23.** Palladium-katalysierte Arylierung von *tert*-Cyclobutanolen **65**. Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl.

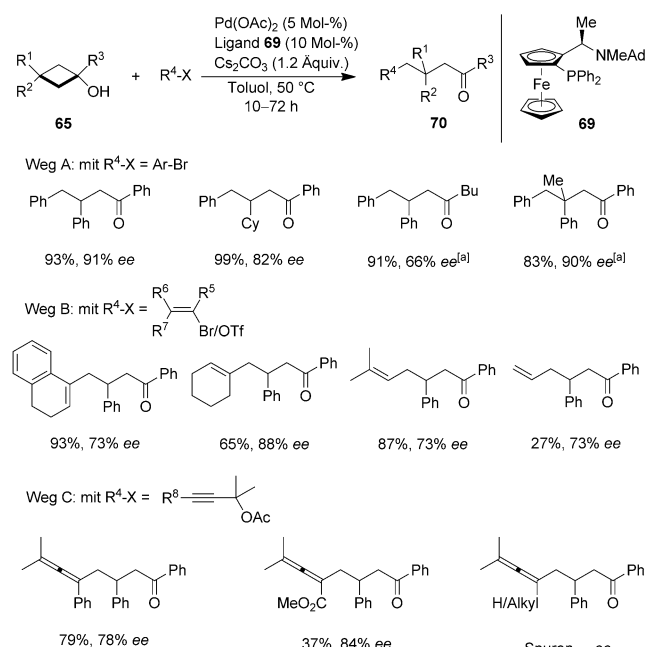
regio- und damit auch diastereoselektive  $\beta$ -C-Spaltung führt zu dem Alkylpalladiumintermediat **68**. Unter Regeneration des Katalysators wird das Produkt **66** abschließend im bindungsbildenden Schritt durch reduktive Eliminierung gebildet, da dieser Reaktionspfad gegenüber der  $\beta$ -Hydrideliminierung bevorzugt ist. Obwohl in diesem noch sehr frühen Beispiel der chirale Binap-Katalysator Verwendung findet, wird keinerlei Stereinduktion beobachtet. Der Wechsel zu ausgereifteren katalytischen Systemen mit Ferrocenylliganden des Typs **69** führt zur selektiven Spaltung einer der

enantiotopen C-C-Bindungen im Cyclobutangerüst (Schema 24).<sup>[77]</sup> Unter Anwendung des chiralen N,P-Ferrocenylliganden **69** wurden die besten Enantioselektivitäten durch die Einführung eines sterisch anspruchsvollen Substituenten an der Aminfunktionalität (Ad = Adamantyl) erreicht. Die Beschaffenheit des Cyclobutanols spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, wobei *cis*-Isomere generell höhere Enantiomerenreinheiten liefern. Durch Variation des Substitutionsmusters an C3 wurde ersichtlich, dass 3-Alkylcyclobutanole geringere Selektivitäten aufweisen als arylsubstituierte Substrate. Die Untersuchung von 1-Alkylsubstitutionen zeigte, dass hierbei noch schlechtere Selektivitäten erreicht werden. Als Kupplungspartner konnten diverse Arylbromide und sogar weniger aktive Arylchloride unter den Reaktionsbedingungen erfolgreich umgesetzt werden und schließlich die Produkte in guten Ausbeuten und Selektivitäten liefern. Des Weiteren wurde gezeigt, dass selbst quartäre Substitution an der C3-Position der Startmaterialien ohne Einbußen an Ausbeute oder Enantioselektivität toleriert wurde, sodass ausschließlich kohlenstoffsubstituierte Stereozentren eingeführt werden können (Weg A, Schema 24). Die asymmetrische Vinylierung konnte ähnlich gute Ergebnisse vorweisen (Weg B, Schema 24). Innerhalb dieser Variante wurden verschiedene Vinylhalogenide und Triflate erfolgreich umgesetzt. Schließlich konnte die Reaktion auch auf einen Allenylierungsprozess ausgeweitet werden (Weg C, Schema 24). Die Umsetzung von aryl- und methoxycarbonylsubstituierten Alkinen lieferte gute Ausbeuten und Selektivitäten. Jedoch sollte diese Variation auf wenige Substrate beschränkt bleiben, da sowohl terminale als auch alkylsubstituierte Alkine in dieser Reaktion nicht toleriert wurden.

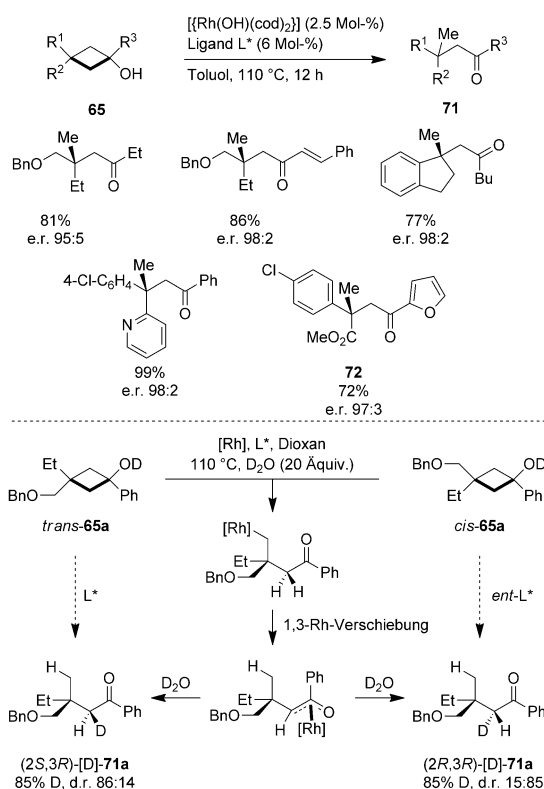
Zudem konnte diese asymmetrische C-C-Bindungsspaltung von Cyclobutanolen auch mittels Rhodiumkatalysatoren durchgeführt werden.<sup>[78]</sup> Durch den Einsatz des chiralen und sperrigen (*R*)-DTBM-Segphos-Liganden wurde die Anwendungsbreite dieser Transformation deutlich erhöht, und es wurde gezeigt, dass das Substitutionsmuster an R<sup>3</sup> die Reaktion weitestgehend nicht beeinflusst. Wie in Schema 25 zu sehen, wurden sowohl Aryl-, Heteroaryl- und Alkyl- als auch Alkenylsubstitution unter den Reaktionsbedingungen toleriert.<sup>[79, 80]</sup>

Im speziellen Fall einer 3-Arylsubstitution des Cyclobutanols muss die Reaktion mit dem sperrigeren (*R*)-DTBM-MeOBiphep-Liganden durchgeführt werden, um die Bildung eines Indanolgerüsts, über einen anderen Reaktionskanal, zu vermeiden.

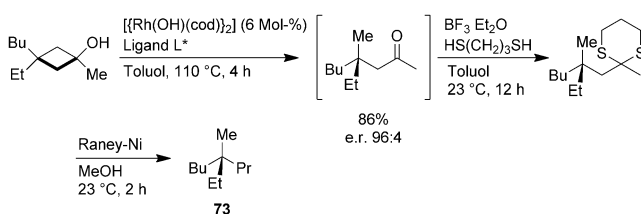
Deuterierungsstudien mit *trans*-**65** (R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>OBn, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = Ph) ergaben, dass die Protonierung über eine 1,3-Umlagerung zum Rhodiumenolat stattfindet. Die nachfolgende Deuterierung verläuft mit einem Diastereomerenverhältnis von 86:14 zugunsten des (2*S*,3*R*)-Isomers, wobei eine Umsetzung von *cis*-**65** mit dem Enantiomer des chiralen Liganden das (2*R*,3*R*)-Addukt in dem etwa inversen Diastereomerenverhältnis (15:85) liefert. Die Selektivität der C-C-Bindungsspaltung für die Synthese der oben angesprochenen Indangerüste konnte kürzlich mittels DFT-Studien gestützt werden.<sup>[81]</sup> Im Anschluss konnte zusätzlich diese Reaktionssequenz für die Synthese von 4-Ethyl-4-methyloctan (**73**),



**Schema 24.** Palladium-katalysierte asymmetrische Arylierung, Vinylierung und Allenylierung von *tert*-Cyclobutanolen. Ad = Adamantyl, Cy = Cyclohexyl.



**Scheme 25.** Rhodium-katalysierte asymmetrische C-C-Bindungsspaltung von Cyclobutanolen **65**.

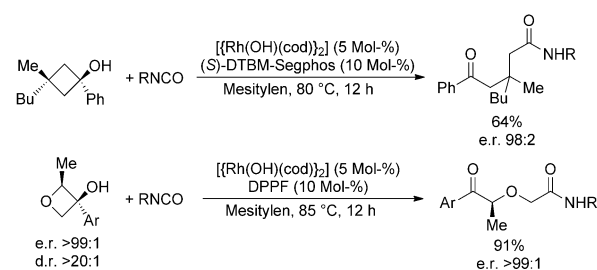


**Scheme 26.** Synthese von enantiomerenreinem 4-Ethyl-4-methyloctan-3-ol (**73**).

dem einfachsten unverzweigten Kohlenwasserstoff mit einem quartären Stereozentrum, angewendet werden (Schema 26).

Die reaktiven Zwischenstufen der C-C-Fragmentierung von Cyclobutanolen können als  $\delta$ -Oxoalkylanion-Äquivalente betrachtet werden. In Verbindung mit metallorganischen Reagentien dienen sie als ausgezeichnete Nukleophile in Reaktionen mit Isocyanaten. Interessanterweise gibt der Rhodiumkatalysator ausschließlich den C-C-Fragmentierungspfad vor, die einfachere O-Carbamoylierung, wie sie mit klassischen metallorganischen Reagentien beobachtet werden kann, unterbleibt (Schema 27).<sup>[82]</sup> Desweiteren konnte ein Oxetanol selektiv und unter Beibehaltung des Enantiomerenverhältnisses in das offenkettige Amid überführt werden.<sup>[82]</sup>

Weiterhin konnte eine Rhodium-katalysierte Addition von Boronsäureestern an Cyclobutanolen, gefolgt von einer C-C-Bindungsspaltung etabliert werden. Die acyclischen Produkte entstehen zwar mit guten Ausbeuten, jedoch wurde



**Scheme 27.** Rhodium-katalysierte Ringöffnung bevorzugt die C- gegenüber der O-Carbamoylierung.

derzeit noch über keine diastereo- oder enantioselektiven Prozesse berichtet.<sup>[83]</sup> Selbiges gilt für die Iridium-katalysierte C-C-Fragmentierung von Cyclobutanon-O-benzoyloximen.<sup>[84]</sup>

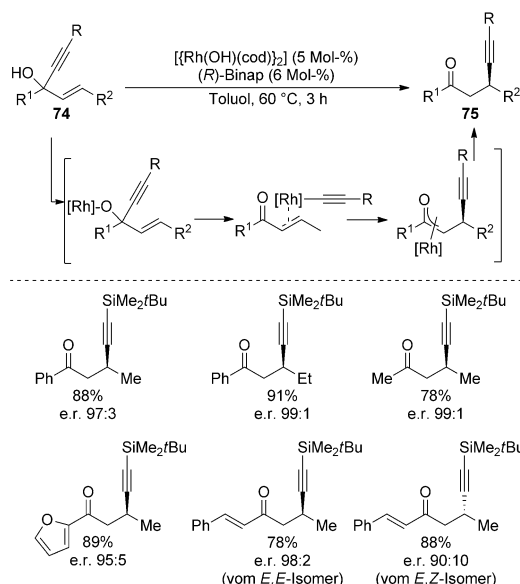
## 6. C-C-Bindungsspaltung von spannungsfreien Derivaten

Obwohl C-C-Bindungsspaltungen hauptsächlich für gespannte Substrate beobachtet werden, sind auch einige ungespannte Systeme bekannt, die C-C-Fragmentierungen unterlaufen, um schließlich stereoselektiv acyclische Systeme zu bilden. C-C-Aktivierungen von tertiären Alkoholen stellen ein bereits gut verstandenes Beispiel für derartige Reaktionen dar. Wird ein racemisches Gemisch von Enincarbinol **74** mit dem Rhodium-(R)-Binap-Katalysator in Toluol bei 60 °C umgesetzt, so können  $\beta$ -Alkynylketone in exzellenten Ausbeuten und Enantiomerenreinheiten erhalten werden. Eine direkte asymmetrische Rhodium-katalysierte Alkinylierung von konjugierten Enonen hingegen läuft nur mit sehr geringen Ausbeuten ab (etwa 6%). Stattdessen kann mit 70% Ausbeute als Hauptprodukt eine Dimerisierung des terminalen Alkins beobachtet werden. Wird jedoch die zuvor erläuterte C-C-Bindungsspaltung durchgeführt, so liegt kein freies terminales Alkin in der Reaktionslösung vor, sodass keinerlei Dimerisierungsprozess stattfinden kann. Das hierbei in situ erzeugte Enon befindet sich während dieser Transformation in direkter Nähe zum Metallatom, was letzten Endes die Alkinylierung durch die Organorhodiumspezies ermöglicht (Schema 28).<sup>[85]</sup>

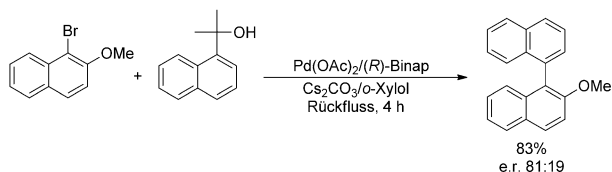
Schema 29 zeigt, dass  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Arylmethanole in der Lage sind, mit Arylbromiden, mittels einer Palladium-katalysierten Fragmentierung der  $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$ -Bindung, zu reagieren.<sup>[86]</sup>

Diverse andere Systeme sind ebenfalls in der Lage, nach einer Fragmentierung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung reaktive Intermediate zu bilden. Diese Spezies können anschließend für Folgereaktionen verwendet werden. Ein anschauliches Beispiel dafür liefert die Bildung von Allylzinkreagentien nach Fragmentierung von 1,1-Bis(*tert*-butyl)homoallylalkoholen **76**. In Gegenwart einer starken Base zerfällt **76** unter Bildung der jeweiligen Organozinkverbindung, die anschließend mit geeignet substituierten Aldehyden zu dem stereodefinierten Homoallylalkohol **77** reagieren kann (Schema 30).<sup>[87]</sup>

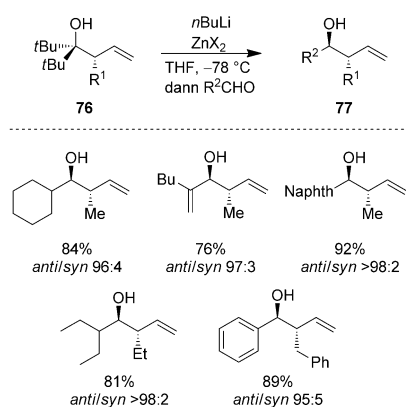




**Scheme 28.** Rhodium-katalysierte asymmetrische C-C-Bindungsspaltung von Enincarbinolen.

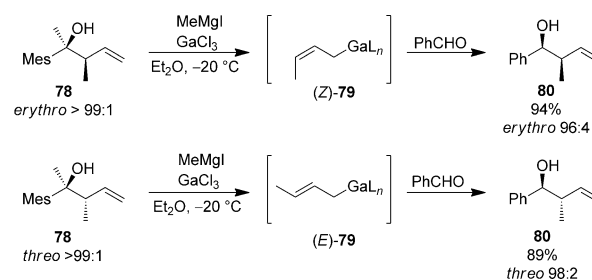


**Scheme 29.** Palladium-katalysierte Tandemsequenz aus C-C-Aktivierung und Arylierung von  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Arylmethanolen.



**Scheme 30.** Diastereoselektive Synthese von Homoallylalkoholen über maskierte Allylzinkreagentien.

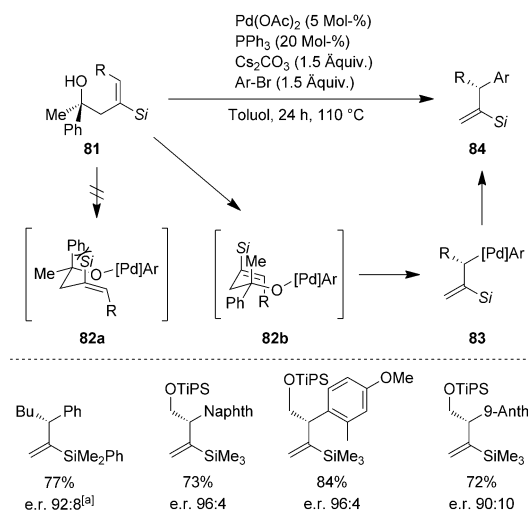
Dieser Ansatz konnte zu einer ganzen Palette verschiedener Retroallylierungen weiterentwickelt werden, in denen unterschiedliche Übergangsmetalle, wie Palladium,<sup>[88]</sup> Rhodium<sup>[89]</sup> oder Kupfer,<sup>[90]</sup> die Fragmentierung vermitteln. Eine weitere Möglichkeit bietet die Verwendung von Galliumintermediaten **79** zur Synthese von Homoallylalkoholen **80**.<sup>[91]</sup> Interessanterweise wird die Stereochemie ausgehend von den *erythro*- und *threo*-Startmaterialien **78** beibehalten. Abgängig



**Scheme 31.** Galliumvermittelter Allyltransfer von sperrigen Homoallylalkoholen.

von der relativen Konfiguration der Substrate wird entweder das *E*- oder *Z*-Crotylgallium-Intermediat gebildet, welches wiederum den *syn*- oder *anti*-Homoallylalkohol **80** mit hohen Diastereoselektivitäten bildet (Schema 31).

Erst kürzlich fand eine solche Retroallylierung in der Palladium-katalysierten asymmetrischen Allylierung von Arylhalogeniden Anwendung. Wird **81** mit einem Palladiumkatalysator und Arylbromid umgesetzt, so wird nach einer oxidativen Addition und einem darauf folgenden Halogen-Alkoxid-Austausch die Palladiumspezies **83** gebildet (Schema 32). Zwei mögliche Intermediate (**82a,b**) sind in-



**Scheme 32.** Palladium-katalysierter Chiralitätstransfer von Homoallylalkoholen. [a] Substrat **81** (Enantiomerenverhältnis 97:3) wurde eingesetzt. In allen anderen Beispielen lag das Enantiomerenverhältnis von **81** über 99.5:0.5. 9-Anth = 9-Anthracenyl, TiPS = Triisopropylsilyl.

nerhalb dieses Prozesses denkbar. Jedoch entsteht aufgrund der sterischen Wechselwirkungen in **82a** lediglich **82b**. Eine reduktive Eliminierung führt anschließend unmittelbar zur arylierten Allylspezies **84**. Der Allyltransfer geschieht über einen sesselförmigen sechsgliedrigen Übergangszustand **82b**, in dem die stereochemische Information der Startmaterialien in die Produkte überführt wird. Enantiomerenangereicherte Allylalkohole **81** induzieren einen Chiralitätstransfer und

bieten so einen schnellen Zugang zu optisch aktiven Substanzen **84** (Enantiomerenverhältnis der Startmaterialien **81**: ca. 99.5:0.5 bis 97:3).<sup>[92]</sup>

## 7. Ausblick

Häufig richten sich die Bemühungen der Organiker auf die Entwicklung kreativer und effizienter Strategien, um Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen in vorhersehbarer Weise aufzubauen. Obwohl C-C-Einfachbindungen generell zu den inertesten Funktionalitäten auf dem Gebiet der organischen Synthese zählen, zeigt dieser Aufsatz einen alternativen Ansatz zur Synthese von acyclischen Systemen mit stereogenen Zentren über (regio-, diastereo- oder enantioselektive) C-C-Bindungsfragmentierungen. Abseits vom akademischen und intellektuellen Interesse wird solchen Strategien eine tiefgreifende Bedeutung bei der innovativen Syntheseplanung zukommen. Es besteht kein Zweifel daran, dass C-C-Bindungsspaltungen auch in Zukunft dazu beitragen werden, neue und elegante organische Transformationen zu entwickeln.

*Diese Arbeit wurden von der Israel Science Foundation innerhalb der Israel Academy of Sciences and Humanities (140/12) und dem Europäischen Forschungsrat im Zuge des Siebten Rahmenprogramms der EU (ERC, Förderung Nr. 338912) finanziert. M.L. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Feodor-Lynen-Forschungsstipendium. Des Weiteren hält I.M. den Sir Michael and Lady Sobell Academic Lehrstuhl inne.*

Eingegangen am 7. Mai 2014

Online veröffentlicht am 29. September 2014

- [1] E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [2] a) P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197; b) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2896; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854; c) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404; d) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [3] Übersichtsartikel zur C-C-Bindungsspaltung: a) K. Ruhland, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2683; b) C. Aïssa, *Synthesis* **2011**, 3389; c) M. Murakami, T. Matsuda, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1100; d) H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 778; e) Y. J. Park, J.-W. Park, C.-H. Junn, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222; f) M. Murakami, M. Makino, S. Ashida, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1315; g) J. A. Tunge, E. C. Burger, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1715; h) C.-H. Jun, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 610; i) C. Perthuisot, B. L. Edelbach, D. L. Zubris, N. Simhai, C. N. Iverson, C. Müller, T. Satoh, W. D. Jones, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *189*, 157; j) M. Murakami, Y. Ito, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 97; k) J. L. Beauchamps, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 629.
- [4] Übersichtsartikel zur C-H-Aktivierung: a) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 281; b) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788; c) L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; d) R. G. Bergman, *Science* **1984**, *223*, 902.
- [5] B. Rybtchinski, D. Milstein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 870.
- [6] M. Gozin, A. Weisman, Y. Ben-David, D. Milstein, *Nature* **1993**, *364*, 699.
- [7] M. Gozin, M. Aizenberg, S.-Y. Liou, A. Weisman, Y. Ben-David, D. Milstein, *Nature* **1994**, *370*, 42.
- [8] A. Maercker, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1742.
- [9] a) C. A. Carson, M. A. Kerr, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051; b) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117; c) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321; d) M. Rubina, V. Gevorgyan, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3129; e) O. G. Kulinkovich, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597.
- [10] Übersichtsartikel: a) G. Audran, H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 575; b) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117; c) A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1213; d) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 111; e) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, A. F. Khlebnikov, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 89; f) A. Goti, F. M. Cordero, A. Brandi, *Top. Curr. Chem.* **1996**, *178*, 1; g) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49; h) P. Binger, U. Schuchardt, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3313.
- [11] I. Marek, S. Simaan, A. Masarwa, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364.
- [12] Aktuelle Übersichtsartikel über Ringfragmentierungen von Donor-Akzeptor-Cyclopropanen: a) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5608; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504; b) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. For C-C fragmentation, see: M. A. Drahl, M. Manpadi, L. J. Williams, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11222.
- [13] M. Lautens, C. Meyer, A. Lorenz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10676.
- [14] S. Simaan, A. F. G. Goldberg, S. Rosset, I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 774.
- [15] A. G. Bessmertnykh, K. A. Blinov, Yu. K. Grishin, N. A. Donskaya, E. V. Tveritina, N. M. Yur'eva, I. P. Beletskaya, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6069.
- [16] a) S. Simaan, I. Marek, *Chem. Commun.* **2009**, 292; b) A. Masarwa, A. Stanger, I. Marek, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8039; c) S. Simaan, A. Masarwa, P. Bertus, I. Marek, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3963; d) S. Simaan, I. Marek, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2569.
- [17] Übersichtsartikel zur Bildung von ausschließlich kohlenstoffsubstituierten Stereozentren: a) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745; b) J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 459; c) C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295; d) M. Bella, T. Casperi, *Synthesis* **2009**, 1583; e) P. G. Cozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969; f) I. Marek, G. Sklute, *Chem. Commun.* **2007**, 1683; g) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; h) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473; i) I. Denisova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10105; j) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591; k) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388; l) I. Marek, Y. Minko, M. Pasco, T. Mejuch, N. Gilboa, H. Chechik, J. D. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2682.
- [18] S. Simaan, A. Masarwa, E. Zohar, A. Stanger, P. Bertus, I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8449.
- [19] Es sei darauf hingewiesen, dass die beiden E- und Z-Isomere der ACP **10** die entgegengesetzte absolute Konfiguration aufweisen. Das E/Z-Verhältnis von (E)-**10** beträgt 93:7 und dessen absolute Konfiguration ist S, wohingegen (Z)-**10** R-konfiguriert ist. Jedes Stereoisomer wurde mit einem Enantiomerenverhältnis von > 99:1 gebildet. Dementsprechend wurde innerhalb der Rh-katalysierten Hydrosilylierung von enantiomerenreinen **10** [(E,S)/(Z,R) = 93:7] E/Z-Homoallylsilane im gleichen E/Z-Verhältnis der Startmaterialien [(E,R)-**14**/(Z,S)-**14** = 93:7] gebildet.

Nach chromatographischer Trennung beider Isomere, Hydrierung der Doppelbindung und anschließender Oxidation wurden die jeweiligen Alkohole in quantitativen Ausbeuten und unter Erhaltung der Enantiomerenverhältnisse der Startmaterialien erhalten (Schema 7).

- [20] M. Sugimoto, T. Matsuda, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11015.
- [21] M. Oestreich, E. Hartmann, M. Mewald, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 402.
- [22] T. Ohmura, H. Taniguchi, Y. Kondo, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3518.
- [23] a) M. Pasco, N. Gilboa, T. Mejuch, I. Marek, *Organometallics* **2013**, *32*, 942; b) I. Marek, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9463; c) D. S. Matteson, R. W. H. Mah, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2599.
- [24] a) T. Yamamoto, Y. Akai, Y. Nagata, M. Sugimoto, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8844; b) T. Yamamoto, T. Yamada, Y. Nagata, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7899; c) T. Yamamoto, M. Sugimoto, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 539.
- [25] Y. Akai, T. Yamamoto, Y. Nagata, T. Ohmura, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11092.
- [26] T. Ohmura, H. Taniguchi, M. Sugimoto, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2880.
- [27] H. Taniguchi, T. Ohmura, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11298.
- [28] K. Ogata, D. Shimada, S. Furuya, S.-I. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1182.
- [29] S. Simaan, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4066.
- [30] a) E. Negishi, T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 755; b) E. Negishi, T. Takahashi, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 124.
- [31] A. Masarwa, D. Didier, T. Zabrodski, M. Schinkel, L. Ackermann, I. Marek, *Nature* **2014**, *505*, 199.
- [32] a) N. Chinkov, A. Levin, I. Marek, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 465; b) N. Chinkov, A. Levin, I. Marek, *Synlett* **2006**, 501; c) N. Chinkov, S. Majumdar, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13258.
- [33] a) S. Harada, H. Kiyono, R. Nishio, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3994; b) P. W. Dimmock, R. Whitby, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2323.
- [34] a) L. T. Kliman, S. N. Mlynarski, S. N. Ferris, J. P. Morken, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 521; b) I. Marek, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9463; c) D. Brasseur, I. Marek, J.-F. Normant, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7235; d) I. Marek, J.-F. Normant, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3241.
- [35] Doppelbindungsisomerisierungen mittels Zirconocenreagentien: a) F. Shahera, I. Zouev, I. Marek, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1329; b) N. Chinkov, H. Chechik, S. Majumdar, I. Marek, *Synthesis* **2002**, 2473; c) S. Farhat, I. Marek, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1410; d) A. Liard, H. Chechik, S. Farhat, N. Molender-Vais, C. Averbuj, I. Marek, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 26; e) A. Liard, I. Marek, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7218.
- [36] Beispiele von dualen C-H- und C-C-Aktivierungen: a) M. A. Bowring, R. G. Bergman, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13121; b) S. Kundu, J. Choi, D. Y. Wang, Y. Choliy, T. J. Emge, K. Krogh-Jespersen, A. S. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5127; c) C. Aïssa, D. Crepin, D. J. Tetlow, K. Y. T. Ho, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1322; d) N. Ishida, Y. Shimamoto, T. Yano, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19103; e) C. Mukai, Y. Ohta, Y. Oura, Y. Kawaguchi, F. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19580; f) D. Crepin, C. Tugny, J. H. Murray, C. Aïssa, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10957; g) J. Choi, D. Y. Wang, S. Kundu, Y. Choliy, T. J. Emge, K. Krogh-Jespersen, A. S. Goldman, *Science* **2011**, *332*, 1545; h) D. Crepin, J. Dawick, C. Aïssa, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 630; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 620; i) T. Seiser, G. Cathomen, N. Cramer, *Synlett* **2010**, 1699; j) C. Aïssa, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14836; k) M. Shi, L.-P. Liu, J. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7430; l) C.-H. Jun, C. W. Moon, D.-Y. Lee, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2422; m) A. D. Aloise, M. E. Layton, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12610; n) J. O. Hoberg, P. W. Jennings, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5347.
- [37] A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 931, zit. Lit.
- [38] I. Ryu, K. Matsumoto, M. Ando, S. Murai, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4283.
- [39] B. Giese, H. Horler, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3221.
- [40] O. G. Kulinkovich, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597.
- [41] a) E. M. Bassan, C. A. Baxter, G. L. Beutner, K. M. Emerson, F. J. Fleitz, S. Johnson, S. Keen, M. M. Kim, J. T. Kuethe, W. R. Leonard, P. R. Mullens, D. J. Muzzio, C. Roberge, N. Yasuda, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 87; b) T. Imai, H. Mineta, S. Nishida, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4986.
- [42] D. B. Collum, F. Mohamadi, J. S. Hallock, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6882.
- [43] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- [44] A. B. Charette, A. Beauchemin, *Org. React.* **2004**, *58*, 1.
- [45] D. B. Collum, W. C. Still, F. Mohamadi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2094.
- [46] P. Kočovský, J. Šrogl, M. Pour, A. Gogoll, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 186.
- [47] a) A. G. Barrett, W. Tam, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4653; b) A. G. M. Barrett, W. Tam, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7673.
- [48] a) M. Defosseux, N. Blanchard, C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7632; b) M. Defosseux, N. Blanchard, C. Meyer, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626; c) J. Cossy, N. Blanchard, C. Meyer, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2567; d) J. Cossy, N. Blanchard, C. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2841; e) J. Cossy, N. Blanchard, C. Hamel, C. Meyer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2608; f) J. Cossy, N. Blanchard, C. Meyer, *Synthesis* **1999**, 1063; g) J. Cossy, N. Blanchard, C. Meyer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8361.
- [49] C. Meyer, N. Blanchard, M. Defosseux, J. Cossy, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 766.
- [50] E. Nakamura, K. Sekiya, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 337.
- [51] a) S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3296; b) D. Rosa, A. Orellana, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 110; c) D. Rosa, A. Orellana, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1922.
- [52] E. Nakamura, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3745.
- [53] K. Nomura, T. Hirayama, S. Matsubara, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1298.
- [54] K. Nomura, S. Matsubara, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 147.
- [55] a) K. Cheng, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2346; H. Y. Kim, P. J. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1533.
- [56] D. T. Ziegler, A. M. Steffens, T. W. Funk, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6726.
- [57] a) P. P. Das, K. Belmore, J. K. Cha, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9655; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9517; b) P. P. Das, B. B. Parida, J. K. Cha, *ARKIVOC* **2012**, 74.
- [58] a) D. Rosa, A. Orellana, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5420; b) K. Cheng, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2298.
- [59] B. B. Parida, P. P. Das, M. Niocel, J. K. Cha, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1780.
- [60] Übersichtsartikel zu Donor-Akzeptor- und elektrophilen Cyclopropanen: a) P. Tang, Y. Qin, *Synthesis* **2012**, *44*, 2969; b) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321; c) H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165; d) S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66; e) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Patai Series (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley-Interscience, New York, **1995**.



- [61] Beispiele für Fragmentierungen von 1,1-Cyclopropandiestern: a) S. M. Wales, M. M. Walker, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2558, zit. Lit.; b) Y.-Y. Zhou, L.-J. Wang, J. Li, X.-L. Sun, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9066; c) J. Moran, A. G. Smith, R. M. Carris, J. S. Johnson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618; d) D. Marcoux, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8939.
- [62] Monoaktivierte Ester: P.-O. Delaye, D. Didier, I. Marek, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5441; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5333, zit. Lit.
- [63] a) S. Harada, H. Kiyono, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9489; b) Y. Hanzawa, S. Harada, R. Nishio, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9421.
- [64] a) E. Tsoglin, H. Chechik, G. Karseboom, N. Chinkov, A. Stanger, I. Marek, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1005; b) H. Chechik-Lankin, I. Marek, *Synthesis* **2005**, 3311; c) S. Farhat, I. Zouev, I. Marek, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1329.
- [65] B. Canchehui, P. Bertus, J. Szymoniak, *Synlett* **2001**, 123.
- [66] Übersichtsartikel zu Olefinmetathese: a) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746; b) A. M. Lozano-Vila, S. Monsaert, A. Bajek, F. Verpoort, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865; c) *Metathesis in Natural Product Synthesis* (Hrsg.: J. Cossy, S. Arsenyadis, C. Meyer), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490; e) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317; f) *Handbook of Metathesis* (Hrsg.: R. H. Grubbs), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; g) A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4763.
- [67] A. H. Hoveyda, P. J. Lombardi, R. V. O'Brien, A. R. Zhugralin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8378.
- [68] a) B. M. Branan, X. Wang, P. Jankowski, J. Wicha, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6874; b) J. K. Crandall, W. W. Conover, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1323; c) L. E. Friedrich, R. A. Leckonby, D. M. Stout, Y.-S. P. Lam, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 604; d) L. E. Friedrich, R. A. Fiato, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 416; e) L. E. Friedrich, R. A. Fiato, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5783; f) J. Ciabattini, J. P. Kocienski, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4902; g) L. E. Friedrich, R. A. Cormier, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 451; h) J. Ciabattini, J. P. Kocienski, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6534.
- [69] Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- [70] D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.
- [71] A. Basheer, M. Mishima, I. Marek, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4076.
- [72] P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103.
- [73] R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4444.
- [74] Übersichtsartikel zu Cyclobutanen: a) T. Seiser, T. Saget, D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7884; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7740; b) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485; c) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449.
- [75] T. Nishimura, K. Ohe, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2645.
- [76] a) T. Nishimura, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11010; b) A. Schweinitz, A. Chtchemelinine, A. Orellana, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 232; c) D. Rosa, A. Chtchemelinine, A. Orellana, *Synthesis* **2012**, *44*, 1885.
- [77] a) S. Matsumura, Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8862; b) T. Nishimura, S. Matsumura, Y. Maeda, S. Uemura, *Chem. Commun.* **2002**, 50; c) T. Nishimura, S. Matsumura, Y. Maeda, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3037.
- [78] Beispiele zur Rh-katalysierten C-C-Bindungsaktivierung für die Synthese von cyclischen Verbindungen: a) N. Ishida, W. Ike-moto, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5912; b) N. Ishida, S. Sawano, M. Murakami, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3111; c) L. Souillart, E. Parker, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3045; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3001; d) E. Parker, N. Cramer, *Organometallics* **2014**, *33*, 780; e) L. Souillart, N. Cramer, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 837; f) A. Yada, S. Fujita, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7217; g) T. Seiser, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3383; h) T. Seiser, O. A. Roth, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6320; i) M. Shigeno, T. Yamamoto, M. Murakami, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12929; j) T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9294.
- [79] a) T. Seiser, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5340; b) N. Cramer, T. Seiser, *Synlett* **2011**, *4*, 449.
- [80] T. Matsuda, M. Shigeno, M. Makino, M. Murakami, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3379.
- [81] a) H. Yu, C. Wang, Y. Yang, Z.-M. Dang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3839; b) L. Ding, N. Ishida, M. Murakami, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 169.
- [82] N. Ishida, Y. Nakanishi, M. Murakami, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12091; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11875.
- [83] Beispiele zur C-C-Bindungsaktivierung von Cyclobutanonen: a) Y. Masuda, M. Hasegawa, M. Yamashita, K. Nozaki, N. Ishida, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7142; b) T. Matsuda, M. Shigeno, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12086; c) T. Matsuda, M. Makino, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1528; d) T. Matsuda, M. Makino, M. Murakami, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1257; e) M. Murakami, T. Itahashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13976; f) M. Murakami, T. Itahashi, H. Amii, K. Takahashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9949.
- [84] a) T. Nishimura, T. Yoshinaka, Y. Nishiguchi, Y. Maeda, S. Uemura, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2425; b) T. Nishimura, Y. Nishiguchi, Y. Maeda, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5342; c) T. Nishimura, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12049.
- [85] T. Nishimura, T. Katoh, K. Takatsu, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14158.
- [86] Y. Terao, H. Wakui, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407.
- [87] a) P. Jones, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 186; b) P. Jones, N. Millot, P. Knochel, *Chem. Commun.* **1998**, 2405; c) P. Jones, P. Knochel, *Chem. Commun.* **1998**, 2407.
- [88] a) M. Iwasaki, S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4463; b) S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2210.
- [89] Y. Takada, S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2515.
- [90] M. Sai, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3294.
- [91] S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3577.
- [92] a) R. Wakabayashi, D. Fujino, S. Hayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4337; b) S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12650.