

# Synthese von Cyclobutanen und Cyclobutenen: katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen

Yao Xu, Michael L. Conner und M. Kevin Brown\*

Alkene · Cycloadditionen · Enantioselektivität ·  
Kleinringssysteme · Synthesemethoden

Cyclobutane und Cyclobutene sind wichtige Strukturmotive, die in zahlreichen biologisch bedeutenden Verbindungen vorkommen, und nützliche Zwischenstufen in der chemischen Synthese. Entsprechend haben sich [2+2]-Cycloadditionen zur Synthese von Cyclobutanen und Cyclobutenen als besonders nützliche Umwandlungen erwiesen. In den letzten 10 Jahren ist die Zahl der Publikationen zu katalytischen enantioselektiven [2+2]-Cycloadditionen gestiegen. Diese Reaktionen machen eine Vielzahl zuvor nicht erhältlicher enantiomerangereicherter chemischer Verbindungen zugänglich. In diesem Kurzaufsatz wird über die Fortschritte bei katalytischen enantioselektiven [2+2]-Cycloadditionen für die Synthese von Cyclobutanen und Cyclobutenen berichtet.

## 1. Einleitung

Cycloadditionen gehören zu den wichtigsten und bewährten Umwandlungen in der organischen Synthese.<sup>[1]</sup> Dementsprechend hat die Entwicklung von katalytischen enantioselektiven Varianten dieser Reaktionen breites Interesse gefunden. Zahlreiche [4+2]-, [3+2]- und Cycloadditionen höherer Ordnung wurden beschrieben, ihren Nutzen belegt die Totalsynthese strukturell komplexer Verbindungen.<sup>[1]</sup> Dagegen sind katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen deutlich weniger untersucht. Allerdings nahm die Zahl der Publikationen auf diesem Gebiet in den letzten 10 Jahren erheblich zu.<sup>[2]</sup> Diese Reaktionen sind von Bedeutung, denn sie bieten einen effizienten Zugang zum Cyclobutangerüst, benötigen einfache und leicht erhältliche Alkene als Ausgangsverbindungen und sind vollkommen atomökonomisch (Schema 1 a).<sup>[3,4]</sup> Zudem sind die Produkte aus mehreren Gründen wichtig: 1) Cyclobutane und Cyclobutene sind äußerst nützliche Zwischenstufen für die chemische Synthese.<sup>[3]</sup> Eine Vielzahl von Ringerweiterungs- und Ringspaltungsreaktionen macht Carbocyclen, Heterocyclen und Ringöffnungsprodukte zugänglich (Schema 1 a). 2) Cyclobutane und Cyclobutene kommen in einer Reihe von Naturstoffen vor (Schema 1 b).<sup>[5–7]</sup> 3) In der Wirkstoff-Forschung

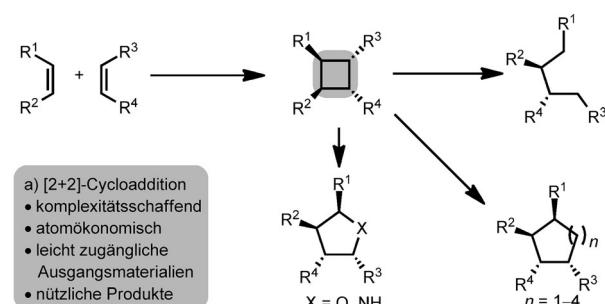
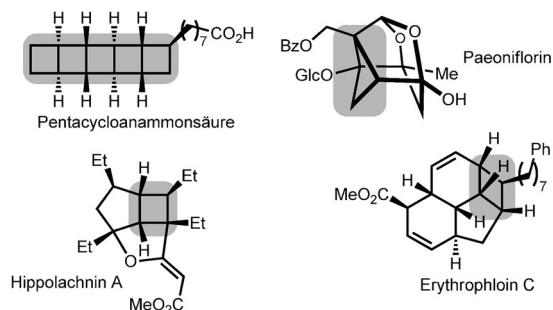
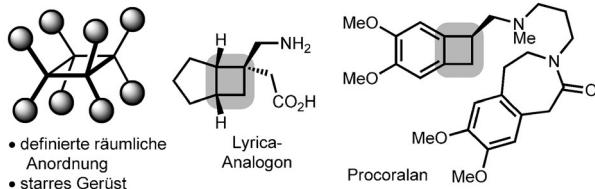
wurden Verbindungen mit Cyclobutanring als vielversprechende Therapeutika identifiziert.<sup>[8]</sup> Ihre Wirkungen könnten der starren Struktur der Verbindungen zugeschrieben werden, die wiederum eine definierte räumliche Anordnung ihrer Substituenten ermöglicht – eine im Wirkstoffdesign oft günstige Eigenschaft (Schema 1 c).<sup>[9]</sup>

In diesem Aufsatz werden katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen zur Herstellung von Cyclobutanen und Cyclobutenen besprochen. Die einzelnen Abschnitte beschreiben ähnliche, aber komplementäre Methoden. Im ersten Abschnitt werden ausschließlich photochemische Methoden besprochen. Der zweite Abschnitt behandelt polarierte [2+2]-Cycloadditionen. Im dritten Abschnitt werden übergangsmetallkatalysierte Prozesse diskutiert. Auf weitere bekannte katalytische enantioselektive Methoden zur Herstellung von enantiomerangereicherten Cyclobutanen und Cyclobutenen, z.B. Ringerweiterungen<sup>[10]</sup> oder die direkte Funktionalisierung von Cyclobutanen,<sup>[11]</sup> wird hier nicht eingegangen.

## 2. Photochemische Reaktionen

Photochemische [2+2]-Cycloadditionen sind eine bekannte Herstellungsmethode für Cyclobutane,<sup>[12]</sup> aber die Übertragung dieser Reaktionen auf katalytische enantioselektive Prozesse war mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden.<sup>[13]</sup> Diese beruhen hauptsächlich auf Sollwechselwirkungen des Katalysators mit energiereichen Zwischenstufen

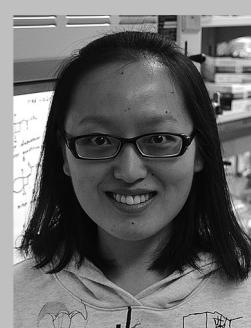
[\*] Y. Xu, M. L. Conner, Prof. M. K. Brown  
Department of Chemistry, Indiana University  
800 E. Kirkwood Ave., Bloomington, IN 47405 (USA)  
E-Mail: brownmkb@indiana.edu

**b) Naturstoffe mit Cyclobutanringen****c) Templat für die Wirkstoffsuche****Schema 1.** Die Bedeutung von Cyclobutanen.

im Anregungs- oder Radikalzustand, die mit minimalen Aktivierungsbarrieren reagieren. Erst in den letzten zehn Jahren wurden hierfür nutzbare und interessante Lösungen bekannt. Im Folgenden werden die drei Methoden beschrieben, die Lösungen für dieses Problem bieten.

### 2.1. Energietransfer

In photochemischen [2+2]-Cycloadditionen wird häufig ein Photosensibilisator verwendet, der im Anregungszustand Energie auf ein Cycloadditionssubstrat überträgt. Das Problem, die Energie selektiv auf den Substrat-Katalysator-Komplex und nicht auf das ungebundene Substrat zu übertragen, lösten Bach et al. mit der Entwicklung von Systemen,<sup>[14]</sup> in denen der Photosensibilisator kovalent an ein Strukturmotiv gebunden ist, sodass bei der Anregung die Energie bevorzugt auf das benachbart gebundene Substrat übertragen wird (Schema 2). Anzumerken ist, dass Krische et al. zeitgleich auf der Basis der gleichen Grundlagen einen Katalysator für die [2+2]-Cycloaddition beschreiben, der aber niedrige Enantioselektivitäten (60:40 e.r.) lieferte.<sup>[15]</sup> Der Katalysator **9** wurde speziell für die Wechselwirkung mit einem Chinolonsubstrat über eine Zweipunktbinding entwickelt. Mehrere Substratklassen (**1**, **4** und **7**) liefern mit diesen Katalysatorsystemen hoch enantioselektive Reaktio-



Yao Xu wurde in Lanzhou (China) geboren. Sie studierte an der Tianjin Normal University und erhielt 2012 ihren B.S. Danach wechselte sie in die Arbeitsgruppe von Professor M. Kevin Brown an der Indiana University, wo sie derzeit katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen und ihre Anwendung in der Naturstoffsynthese untersucht.



Michael L. Conner erhielt 2012 seinen B.S. von der Texas Tech University. Derzeit arbeitet er bei M. Kevin Brown an der Indiana University im Rahmen seiner Doktorarbeit an der Entwicklung neuer katalytischer enantioselektiver [2+2]-Cycloadditionen.

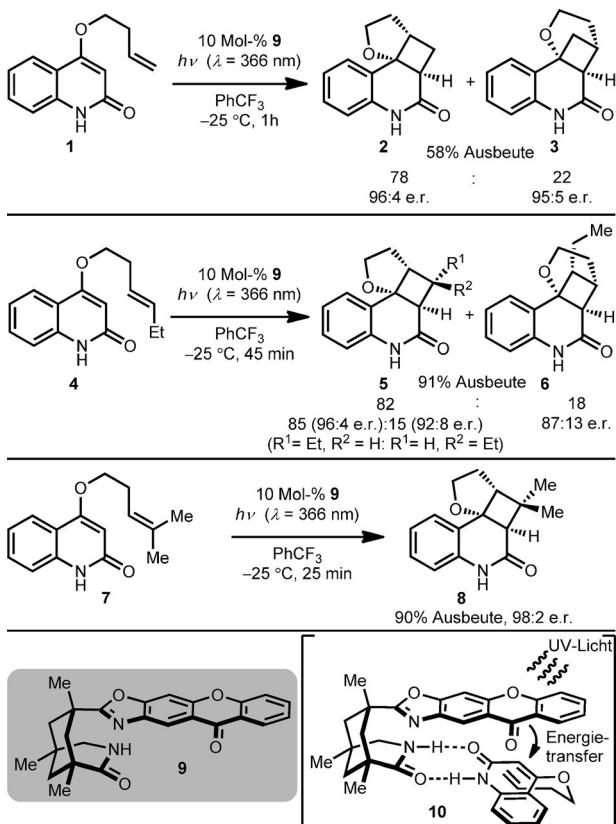


M. Kevin Brown erhielt 2002 seinen B.A. vom Hamilton College und promovierte 2008 bei Professor Amir Hoveyda am Boston College. Nach Abschluss seines Studiums folgte ein von den NIH gefördertes Postdoktorat bei E. J. Corey an der Harvard University. 2011 wechselte er an die Fakultät der Indiana University. Seine Forschung gilt allgemein der Entwicklung und Anwendung von neuen stereo-selektiven chemischen Reaktionen.

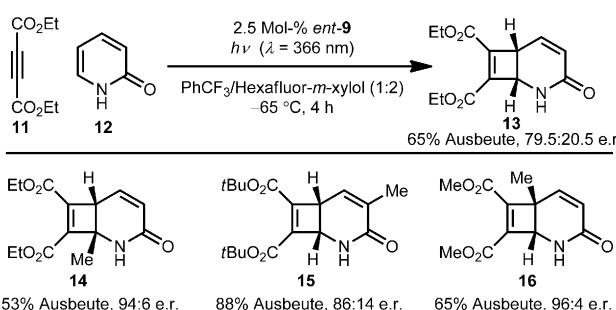
nen, wobei aber häufig Regioisomere entstanden. Schema 2 zeigt eine plausible Anordnung vor dem Übergangszustand (**10**).

Der Katalysator **9** wurden auch für intermolekulare Cycloadditionen von 2-Pyridonen (z.B. **12**) mit Acetylendi-carboxylaten (z.B. **11**; Schema 3) verwendet.<sup>[16]</sup> Die Produkte dieser Reaktionen wurden mit guten bis hohen Enantioselektivitäten erhalten. Mit Modellen ähnlich dem in Schema 2 war das absolute stereochemische Ergebnis leicht zu erklären.

Vor kurzem entwickelten Bach et al. einen neuen Katalysator mit einer Thioxanthoneinheit, die Licht im sichtbaren Bereich absorbiert ( $\lambda \approx 400\text{--}700\text{ nm}$ ) und sich für den Energietransfer eignet (Schema 4).<sup>[17]</sup> So entstand aus dem Chinolin **17** in Gegenwart des Katalysators **24** unter Bestrahlung mit sichtbarem Licht das Cyclobutan **18** mit guter Ausbeute und ausgezeichneter Enantioselektivität. Die Reaktion wurde auf eine Vielzahl anderer Chinolinsubstrate mit verschiedenen angehängten Substituenten und Alkensubstitutionsmustern angewendet (Produkte **19**–**21**, **23**). Wahrscheinlich ist bei **24** vor dem Übergangszustand eine ganz ähnliche Anordnung (**25**) wirksam wie die in Schema 2 gezeigte.



**Schema 2.** Photochemische [2+2]-Cycloaddition (Bach et al.).

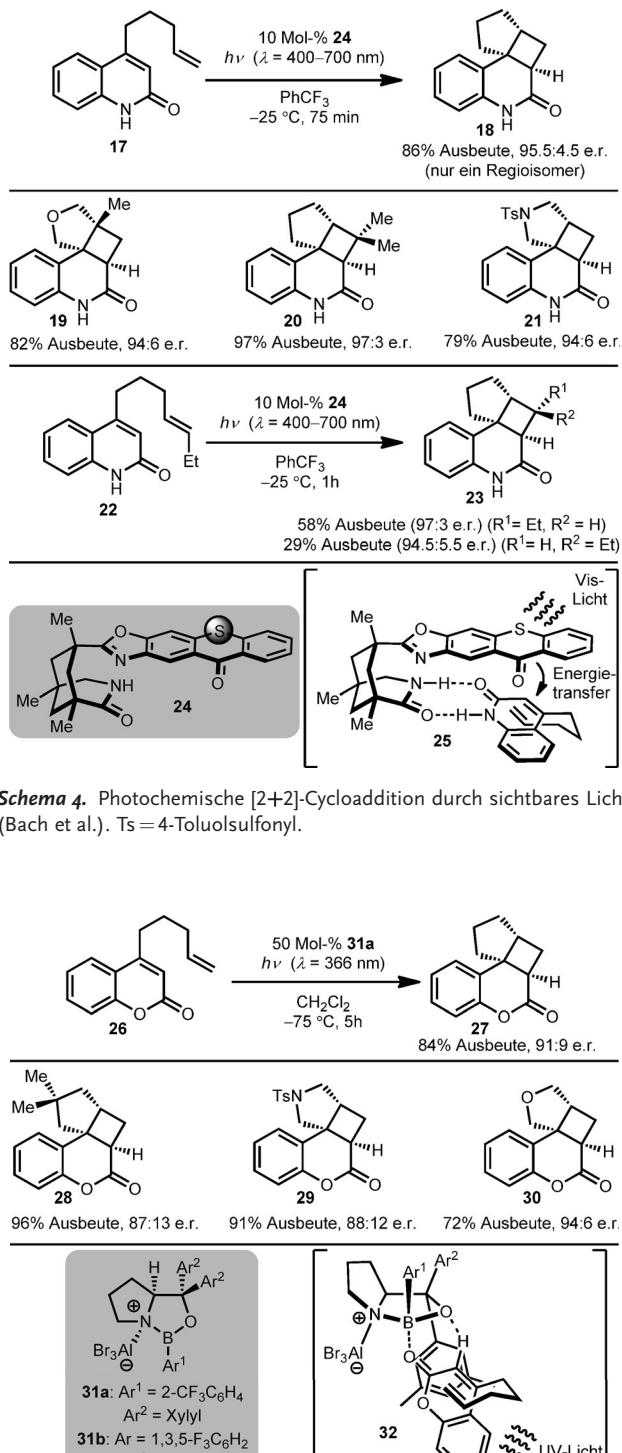


**Schema 3.** Intermolekulare photochemische [2+2]-Cycloaddition (Bach et al.).

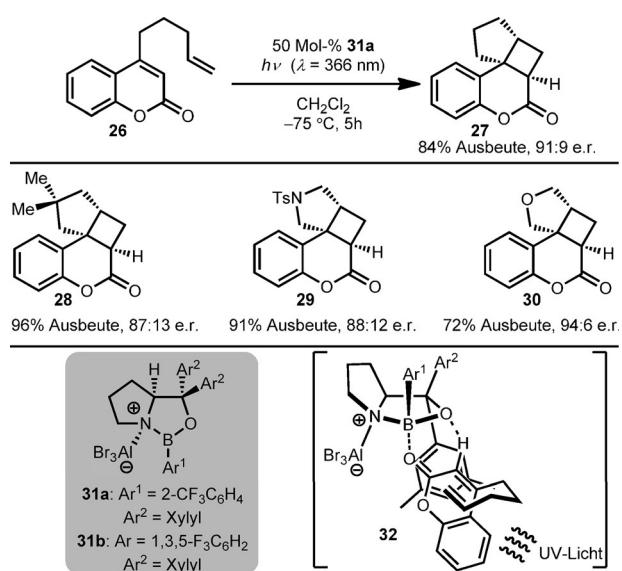
## 2.2. Direkte Absorption

Bei photochemischen [2+2]-Cycloadditionen, die ohne Photosensibilisator ablaufen, muss das Substrat durch direkte Absorption in den angeregten Zustand übergehen. Enantioselektive Varianten dieser Reaktionen sind schwierig, da sich der chirale Katalysator auf die Absorptions- oder Emissionseigenschaften des Substrats auswirken muss. Ohne diese Effekte wäre die nicht enantioselektive Hintergrundreaktion nur schwer zu unterdrücken.

Lewis und Barancyk berichteten, dass die Lewis-Säure  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  eine entscheidende Rolle bei der erfolgreichen photochemischen [2+2]-Cycloaddition zwischen Cumarin und 2,3-Dimethyl-2-butene spielte.<sup>[18]</sup> Auf der Grundlage die-



**Schema 4.** Photochemische [2+2]-Cycloaddition durch sichtbares Licht (Bach et al.). Ts = 4-Toluolsulfonyl.

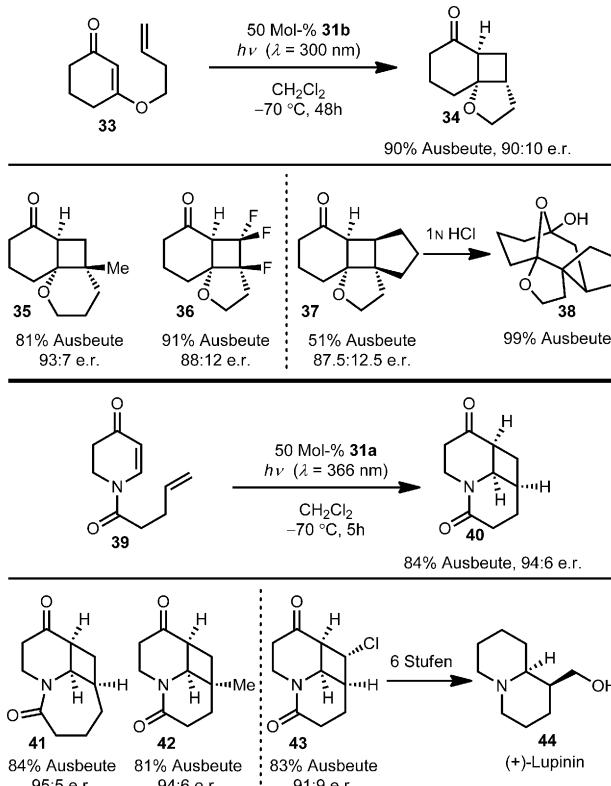


**Schema 5.** Durch Lewis-Säure vermittelte photochemische [2+2]-Cycloaddition (Bach et al.).

ses Beispiels identifizierten Bach et al. das chirale Oxazabolidin **31a** als effizienten Katalysator für die enantioselektive [2+2]-Cycloaddition des Cumarinderivats **26**, die zu **27** führt (Schema 5).<sup>[19]</sup> Bei dieser Reaktion hatte die Lewis-Säure zwei Aufgaben: Zum einen induziert die Komplexierung der Lewis-Säure an das Substrat eine bathochrome Absorptionsverschiebung und ermöglichte so eine selektive Anregung,

sofern die Wellenlänge des Lichts sorgfältig ausgewählt wurde. Zum anderen stabilisiert die Lewis-Säure den angeregten Zustand und erhöht dadurch die Wahrscheinlichkeit einer produktiven Cycloaddition gegenüber der nichtproduktiven Relaxation. Die konkurrierende racemische Hintergrundreaktion ließ sich mit einer relativ hohen Katalysatorkonzentration (50 Mol-%) vermindern. Die Anordnung vor dem Übergangszustand (**32**, Schema 5) gibt eine Erklärung für das stereochemische Ergebnis dieser Reaktionen und basiert auf [4+2]-Cycloadditionen mit sehr ähnlichen Katalysatoren.<sup>[20]</sup>

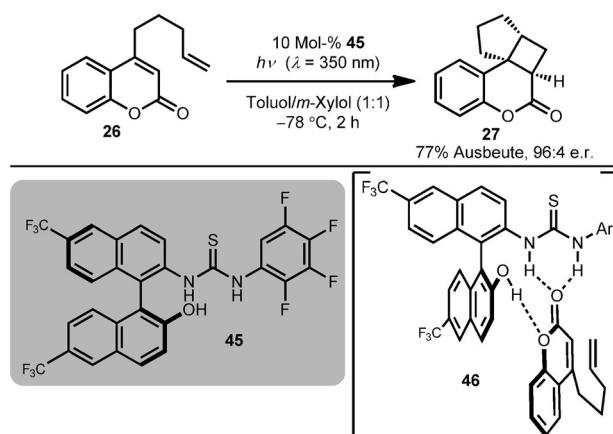
In nachfolgenden Arbeiten wendete Bach diese Methode auf zwei andere Substratklassen an (Schema 6). So reagieren



**Schema 6.** Durch Lewis-Säure vermittelte photochemische [2+2]-Cycloadditionen (Bach et al.).

Cycloalkenone (**33**) in Gegenwart des sehr ähnlichen Oxazaborolidins **31b** unter Cycloaddition zu den Cyclobutanen **34–37**, die mit guten Enantioselektivitäten und Ausbeuten erhalten werden.<sup>[21]</sup> Diese Zwischenverbindungen lagern sich unter Säurekatalyse leicht in interessante polycyclische Gerüste (**38**) um. Im zweiten Beispiel wurden synthetisch nützliche Cyclobutane (**40–43**) durch Cycloaddition von 4-Pyridonen (z.B. **39**) hergestellt.<sup>[22]</sup> Aus dem Cyclobutan **43** war der Naturstoff (+)-Lupinin (**44**) in nur sechs Stufen erhältlich.

Sibi und Sivaguru et al. haben vor kurzem die durch den Thioharnstoffkatalysator **45** vermittelte hoch enantioselektive Cycloaddition von Cumarinen (z.B. **26**) beschrieben (Schema 7).<sup>[23]</sup> Für diesen Katalysator wird eine ähnliche Wirkungsweise vermutet wie für die Oxazaborolidinkatalysatoren, da bei der Bindung an das Substrat ebenfalls eine



**Schema 7.** Photochemische [2+2]-Cycloaddition (Sibi und Sivaguru et al.).

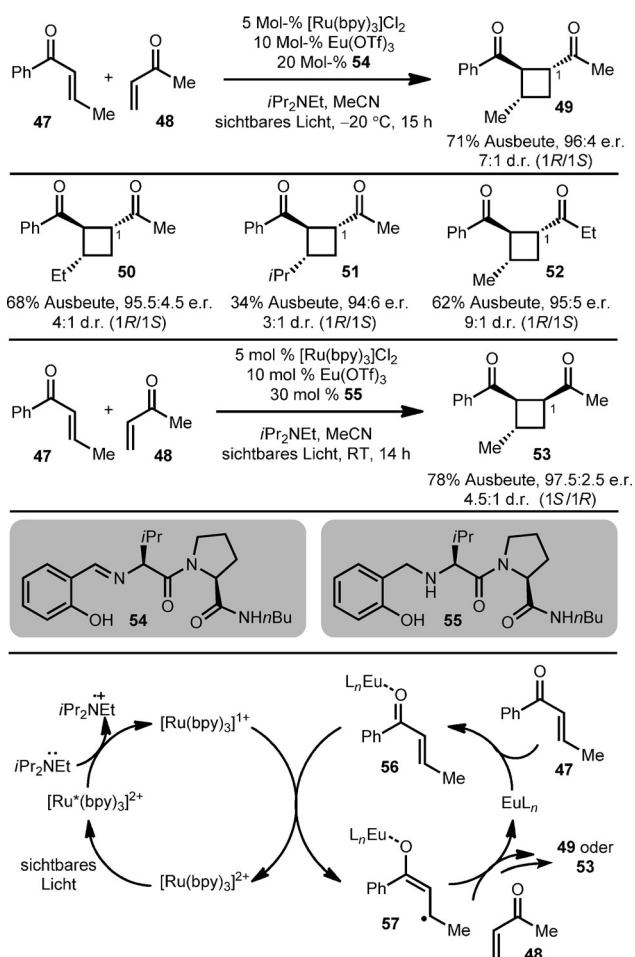
bathochrome Absorptionsverschiebung auftritt. Man nimmt an, dass der Katalysator eine duale Wechselwirkung über Wasserstoffbrücken mit dem Substrat eingeht, wie sie das Modell (**46**) in Schema 7 zeigt.

### 2.3. Photokatalyse mit sichtbarem Licht

Yoon et al. haben kürzlich eine neue Klasse photochemischer katalytischer enantioselektiver [2+2]-Cycloadditionen beschrieben (Schema 8).<sup>[24]</sup> In ersten Untersuchungen entdeckte die Arbeitsgruppe von Yoon, dass Lewis-Säuren die durch sichtbares Licht induzierten Elektronentransfer-[2+2]-Cycloadditionen von ungesättigten Carbonylverbindungen beschleunigen.<sup>[25]</sup> Ausgehend von diesem Beispiel wurde nachgewiesen, dass die Kombination aus dem Aminosäurederivat **54** als chiralem Liganden und  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  bei der Bildung der Cyclobutane **49–52** zu hohen Enantioselektivitäten und guten Diastereoselektivitäten führt. Bemerkenswerterweise wurde mit der reduzierten Form des Aminosäurekatalysators (**55**) ein anderes Diastereomer (**53**) mit ausgezeichneter Enantioselektivität als Hauptprodukt erhalten. Die Reaktionen verliefen wahrscheinlich über den in Schema 8 skizzierten Katalyzyklus. Die durch sichtbares Licht induzierte Anregung von  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  führt wahrscheinlich zur Bildung des photoangeregten Zustands  $[\text{Ru}^*(\text{bpy})_3]^{2+}$ . Dieser Komplex kann mit einem tertiären Amin zu  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{1+}$  reduziert werden, das beim anschließenden Elektronentransfer mit der Lewis-Säure-aktivierten Carbonylverbindung (**56**) das Radikal anion **57** bildet. Diese Spezies geht danach eine schrittweise [2+2]-Cycloaddition ein, die schließlich unter Verlust eines Elektrons zu den Cyclobutanprodukten führt.

### 3. Polarisierte [2+2]-Cycloadditionen

Die vielleicht am besten untersuchte Methode für katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen beinhaltet die Verwendung polarisierter Alkene. Dabei wird ein Katalysator verwendet, der entweder das Nukleophil gegenüber



**Schema 8.** Photokatalyse mit sichtbarem Licht (Yoon et al.). bpy = 2,2'-Bipyridin.

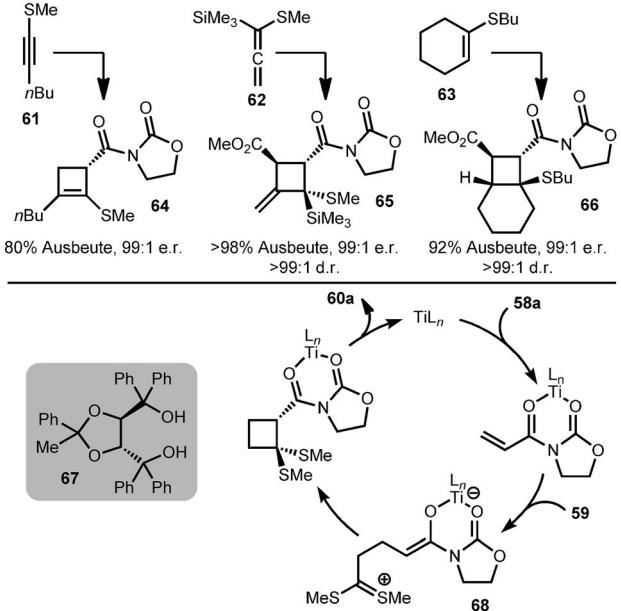
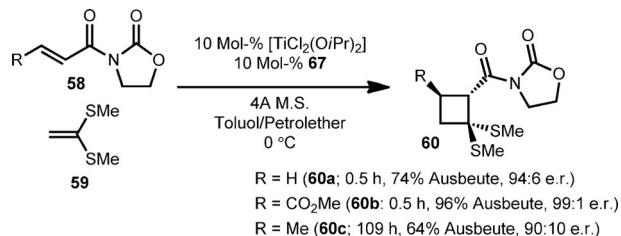
dem elektrophilen Angriff oder das Elektrophil gegenüber dem nukleophilen Angriff aktiviert. Die Mechanismen dieser Reaktionssysteme verlaufen im Allgemeinen schrittweise und gehen folglich mit der Bildung geladener Zwischenstufen einher.

### 3.1. Lewis-Säure-katalysierte Reaktionen

Lewis-Säure-katalysierte enantioselektive polarisierte [2+2]-Cycloadditionen sind die am besten bekannten Beispiele für diesen Reaktionstyp.<sup>[26]</sup> Es wurden mehrere hoch enantioselektive Varianten beschrieben, die sich anhand des vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus, der eng mit der Art von Lewis-Säure und Substrat verknüpft ist, weiter klassifizieren lassen.

#### 3.1.1. Sigma-Lewis-Säuren: schrittweise Reaktionen

1989 berichteten Narasaka et al. über die erste Methode für katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen (Schema 9).<sup>[27]</sup> Der für die Reaktionen verwendete Ti-TADDOL-Katalysator  $[\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2] + \text{67}$  ermöglichte die Umsetzung ungesättigter Oxazolidinone (**58**) mit Allenyl- (**59**,



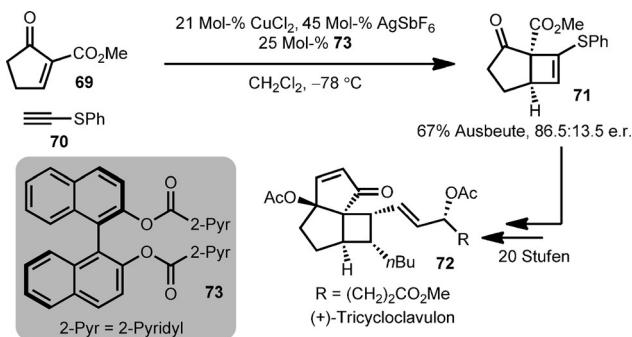
**Schema 9.** Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Narasaka et al.). M.S. = Molekularsieb.

**63**), Allenyl- (**62**) und Alkinylsulfiden (**61**) mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten.<sup>[27,28]</sup> Um hohe Reaktivitäten zu erreichen, war die Verwendung von unsubstituierten oder estersubstituierten ungesättigten Oxazolidinonen erforderlich. Besonders eindrucksvoll sind Reaktionen mit cyclischen Alkenylsulfiden (**63**) oder mit Allenylsulfiden (**62**), die hoch diastereo- und enantioselektiv ablaufen. Diese Reaktionen verlaufen vermutlich schrittweise unter Bildung der dipolaren Zwischenstufe **68** nach dem in Schema 9 gezeigten Katalyzyklus.<sup>[29]</sup>

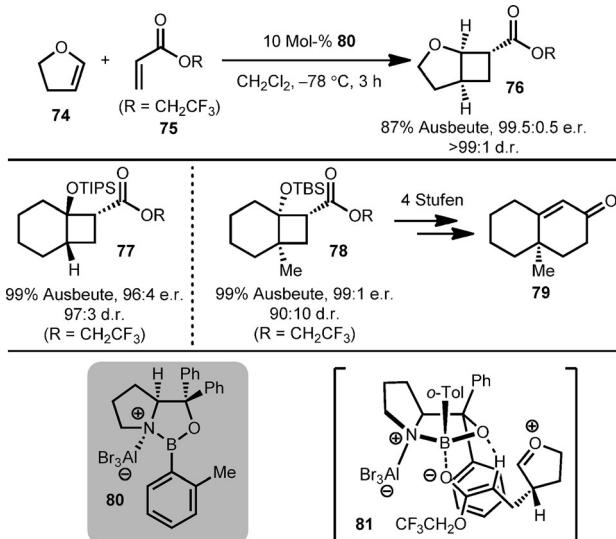
Im Zusammenhang mit der Totalsynthese von (+)-Tri-cycloclavulon (**72**) entwickelten Iguchi et al. eine katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloaddition des Alkinylsulfids **70** mit dem Cyclopentenonderivat **69** (Schema 10).<sup>[30]</sup> Nachdem gebräuchliche chirale Katalysatoren (z.B. Ti/TADDOL und Cu/BOX) in dieser Reaktion unwirksam waren, erwies sich eine Kombination des Liganden **73** mit  $\text{CuCl}_2$  und  $\text{AgSbF}_6$  als optimal. Das Substratspektrum dieser Reaktion wurde noch nicht beschrieben. In späteren Untersuchungen wurde diese Methode aber für eine formale Synthese von (+)-Precapnelladien genutzt.<sup>[30c]</sup>

Corey et al. beschrieben das Oxazaborolidin **80** als einen effizienten Katalysator für die hoch enantio- und diastereoselektive [2+2]-Cycloaddition zahlreicher cyclischer Enol-ether (z.B. **74**) mit Trifluorethylacrylat (**75**) (Schema 11).<sup>[31]</sup> Das Produkt **78** konnte leicht in ein Derivat des Wieland-

Cycloadditionen



**Schema 10.** Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Iguchi et al.). pyr = Pyridin.



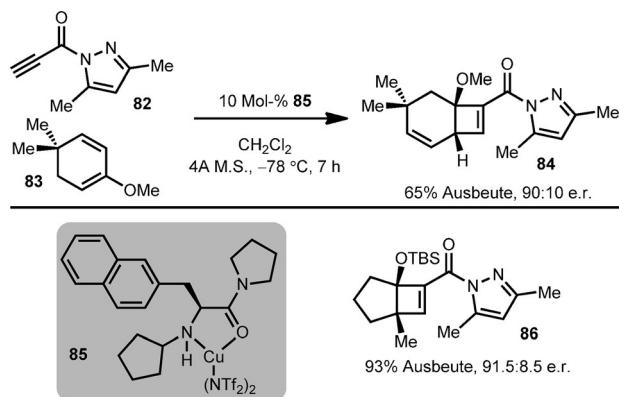
**Schema 11.** Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Corey et al.). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

Miescher-Ketons (**79**) überführt werden. Ein Modell (**81**) verdeutlicht das stereochemische Ergebnis der Umsetzung mit Dihydrofuran.<sup>[20]</sup>

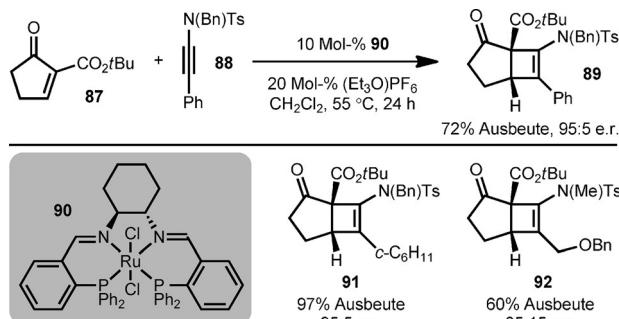
Ishihara et al. berichteten über eine kupferkatalysierte enantioselektive Cycloaddition des Propiolamids **82** mit Enolethern (z.B. **83**; Schema 12).<sup>[32]</sup> Die Produkte (**84**, **86**) werden mit guter Enantioselektivität und Ausbeute gebildet. Interessanterweise lieferte die Reaktion mit dem Dien **83** ausschließlich das [2+2]- und nicht das [4+2]-Cycloaddukt.

2011 beschrieb Mezzetti eine katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloaddition des Cyclopentenonderivats **87** mit Inamiden (d.h., Ficini-Reaktion)<sup>[33]</sup> und dem dikationischen Ruthenium-PNNP-Komplex **90** als Katalysator (Schema 13).<sup>[34]</sup> Die [3.2.0]-Produkte (**89**, **91** und **92**) wurden im Allgemeinen mit guter Ausbeute und Enantioselektivität erhalten. Bei Umsetzungen mit Cyclohexenonderivaten war die Enantioselektivität deutlich niedriger (78.5:21.5 e.r.).

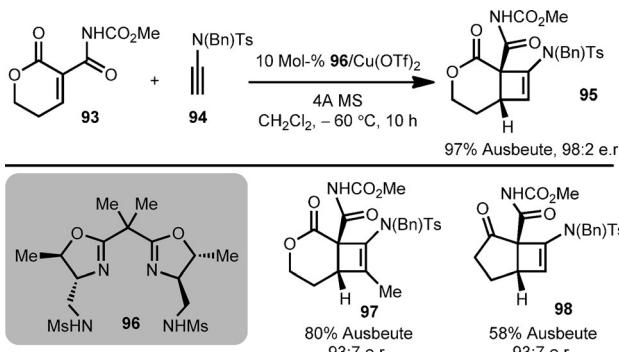
Kürzlich berichtete Nakada über eine ähnliche Ficini-Reaktion, die durch den Liganden **96** in Kombination mit Cu(OTf)<sub>2</sub> katalysiert wurde (Schema 14).<sup>[35,36]</sup> Eine Vielzahl cyclischer ungesättigter Carbonylverbindungen reagierte mit guter Enantioselektivität zu hoch substituierten Cyclobutenen (z.B. **95**, **97** und **98**). Reaktionen von Inamiden mit ande-



**Schema 12.** Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Ishihara et al.). Tf = Trifluoromethansulfonyl.



**Schema 13.** Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Mezzetti et al.).

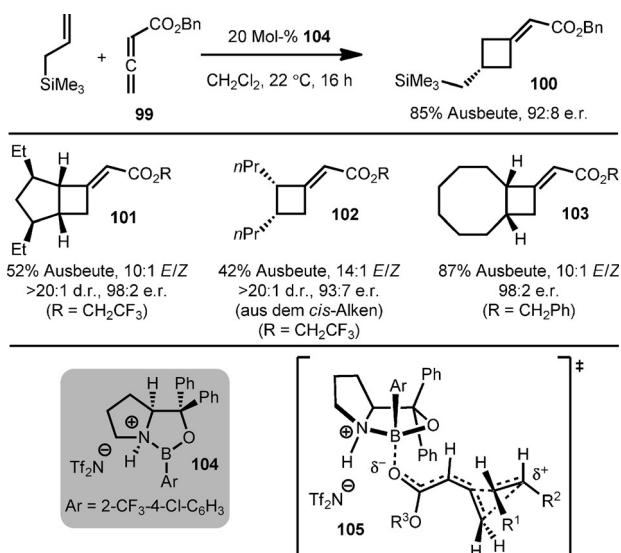


**Schema 14.** Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Nakada et al.).

ren Substituenten als der Methylgruppe verließen mit geringerer Enantioselektivität (z.B. das Cyclohexyl-substituierte Inamid: 55:45 e.r.).

### 3.1.2. Sigma-Lewis-Säuren: konzertierte Reaktionen

Bei allen im vorherigen Abschnitt besprochenen Reaktionen wird eine ungesättigte Carbonylverbindung durch eine Lewis-Säure aktiviert und die Cycloaddition verläuft schrittweise (Schemata 9–14). Die Arbeitsgruppe von Brown berichtete kürzlich über eine katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloaddition von Allenoaten (z.B. **99**) und Alkenen,

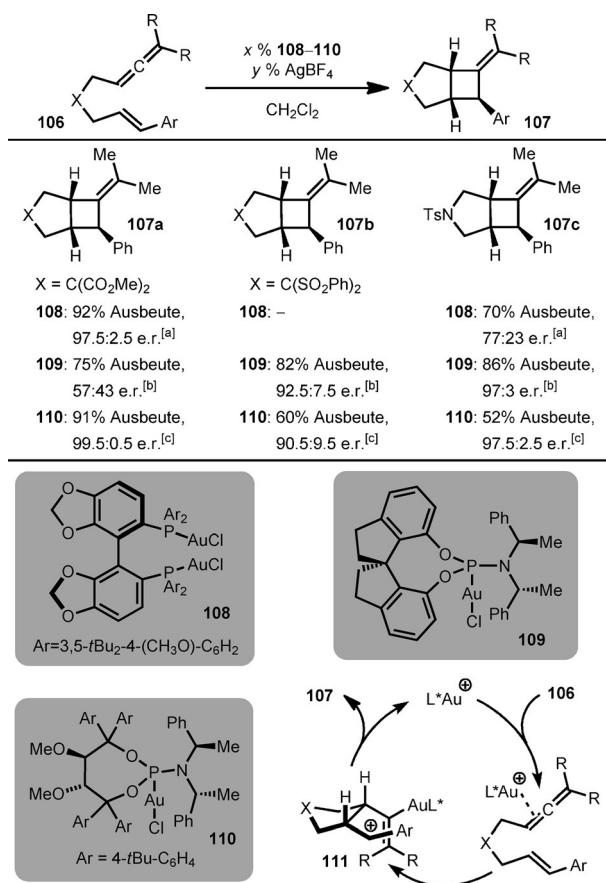


**Schema 15.** Lewis-Säure-katalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Brown et al.).

für die ein konzertierter Mechanismus vorgeschlagen wurde (Schema 15).<sup>[37]</sup> Da wahrscheinlich keine vollen Ladungen abgefangen werden müssen, können schwach polarisierte Alkene (z.B. Cyclohexen, 1-Hexen) eingesetzt werden. Für die Cycloaddition verschiedener Alkene wurde das Oxazaborolidin **104** als effizienter Katalysator identifiziert. Umsetzungen mit substituierten Allenoaten ( $\alpha$  oder  $\gamma$ ) liefern das gewünschte Produkt mit niedriger Enantioselektivität. Anhand der Reaktionen von *cis*- und *trans*-4-Octen wurde untersucht, ob bei diesen Reaktionen ein konzertierter oder ein schrittweiser Mechanismus vorliegt. In beiden Fällen war die Reaktion stereospezifisch, was auf einen konzertierten Verlauf (oder die Beteiligung einer flüchtigen Zwischenstufe) schließen lässt. Aufgrund der stereochemischen Ergebnisse der Reaktion wurde eine Anordnung vor dem Übergangszustand (**105**) vermutet, die den Modellen gleicht, die für ähnliche Katalysatoren in den Schemata 5 und 11 gezeigt sind.<sup>[20]</sup>

### 3.1.3. $\pi$ -phile Lewis-Säuren

2007 beschrieben Toste et al. die ersten goldkatalysierten intramolekularen [2+2]-Cycloadditionen von Allenen (z.B. **106**; Schema 16).<sup>[38,39b]</sup> Diese Methode ist auf die Cycloaddition von Styrenylalkenen und trisubstituierten Allenen anwendbar. Der schrittweise Charakter der Reaktion, die über die Carbokation-Zwischenstufe **111** verläuft, ist weitgehend die Voraussetzung für die Verwendung von Styrenylalkenen. Mit dem zweikernigen Gold-Bis(arylphosphan)-Komplex **108** entstanden die Cycloaddukte mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten und Ausbeuten. Späteren Untersuchungen zufolge ergaben die Gold-Phosphoramidit-Komplexe **109** und **110** noch bessere Enantioselektivitäten. Dabei wurden zwei Reihen von Komplexen als optimal identifiziert. Toste et al. entwickelten **109**,<sup>[39a]</sup> während Arbeiten von Fürstner et al. zur Entdeckung von **110** führten.<sup>[40]</sup>



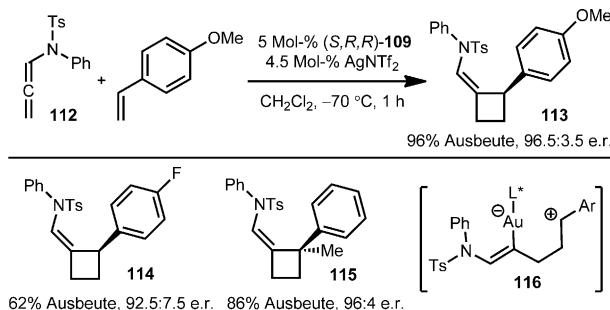
**Schema 16.** Goldkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Toste et al. und Fürstner et al.). Bedingungen: [a] 3 Mol-% **108**, 6 Mol-%  $\text{AgBF}_4$ , RT. [b] 5 Mol-% **109**, 5 Mol-%  $\text{AgBF}_4$ , 25 °C. [c] 5.5 Mol-% **110**, 6 Mol-%  $\text{AgBF}_4$ , 0 °C.

Ende 2012 berichteten González et al. über die goldkatalysierte enantioselektive intermolekulare [2+2]-Cycloaddition zwischen dem Allenamid **112** und einer Reihe von Styrolen (Schema 17).<sup>[41]</sup> Durch Verwendung einer Gruppe von Phosphoramiditliganden (**109** ist ein Beispiel) sollte ein breites Substratspektrum mit hoher Enantioselektivität erreicht werden. Die Reaktion war auf elektronenreiche und mäßig desaktivierte Styrolderivate anwendbar. Bemerkenswert ist die mit ausgezeichneter Enantioselektivität verlaufende Bildung quartärer Kohlenstoffzentren (**115**). Auf ähnliche Weise setzte Bandini das Allenamid **118** mit 2,3-disubstituierten Indolen (z.B. **117**) in einer durch **108** katalysierten [2+2]-Cycloaddition um (Schema 17).<sup>[42]</sup> In Analogie zu den zuvor beschriebenen goldkatalysierten Prozessen (Schema 16) verlaufen die Reaktionen mit Allenamiden vermutlich schrittweise über die Bildung einer kationischen Zwischenstufe (z.B. **116**).

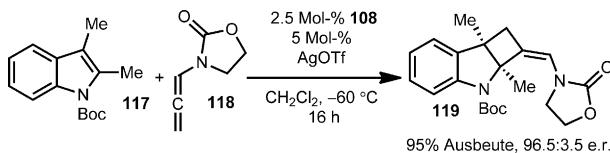
### 3.2. Aminkatalysierte Reaktionen

Diese Umwandlungen beginnen mit der Kondensation der chiralen Aminkomponente mit einem Aldehyd. Das so erhaltene aktivierte Iminium/Enamin kann danach mit ver-

• González et al.



• Bandini et al.

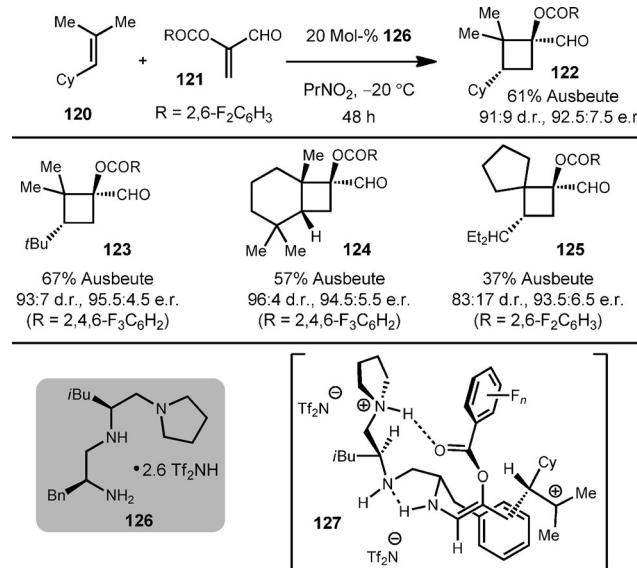


**Schema 17.** Goldkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (González et al. und Bandini et al.). Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

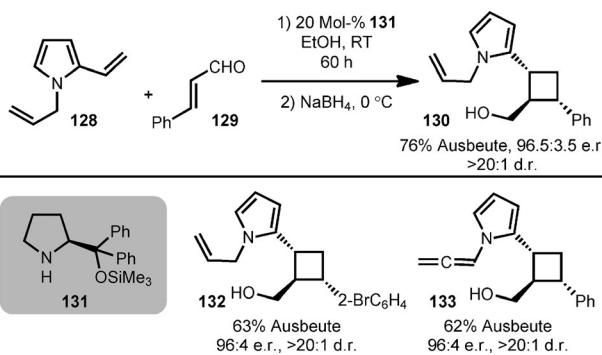
schiedenen Alkenreaktionspartnern zu einer Reihe substituierter Cyclobutanringe abgefangen werden. Durch Hydrolyse der Iminzwischenstufe werden der Katalysator frei und der Katalysezyklus fortgesetzt.

### 3.2.1. Iminiumkatalyse

Ishihara, Nakano et al. berichteten über eine organokatalytische enantioselektive [2+2]-Cycloaddition von  $\alpha$ -Acylacroleinen (z.B. 121) mit Alkenen, durch die Cyclobutane wie 122 erhalten wurden (Schema 18).<sup>[43]</sup> Anzumerken ist, dass diese Methode die Cycloaddition relativ unaktivierter Alkenen ermöglichte und die Produkte vicinale quartäre Zentren enthalten. Das in Schema 18 gezeigte Modell (127) veranschaulicht das stereochemische Resultat der Reaktion.



**Schema 18.** Aminkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Ishihara et al.).



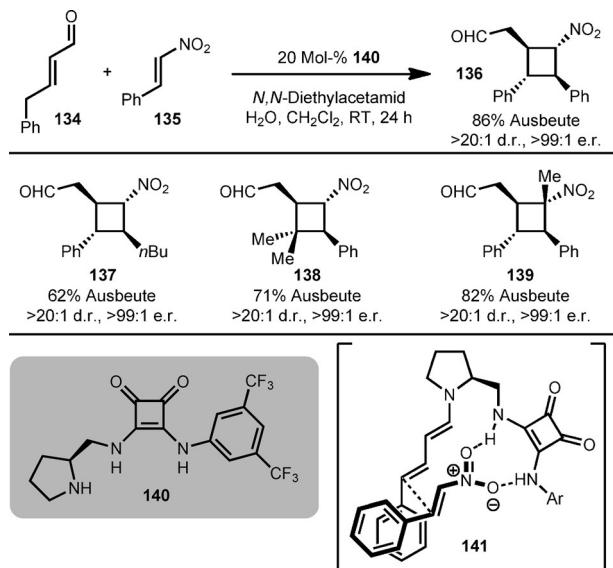
**Schema 19.** Aminkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Xu et al.).

Später beschrieben Xu et al. eine vielseitige Synthese Pyrrol-substituierter Cyclobutanringe (Schema 19).<sup>[44]</sup> Dabei erwies sich 131 als effizienter Katalysator für die [2+2]-Cycloaddition von Zimtaldehydderivaten (z.B. 129) mit einer Reihe substituierter Pyrrole (z.B. 128). Bemerkenswerterweise verlief die [2+2]-Cycloaddition vollständig diastereo-selektiv.

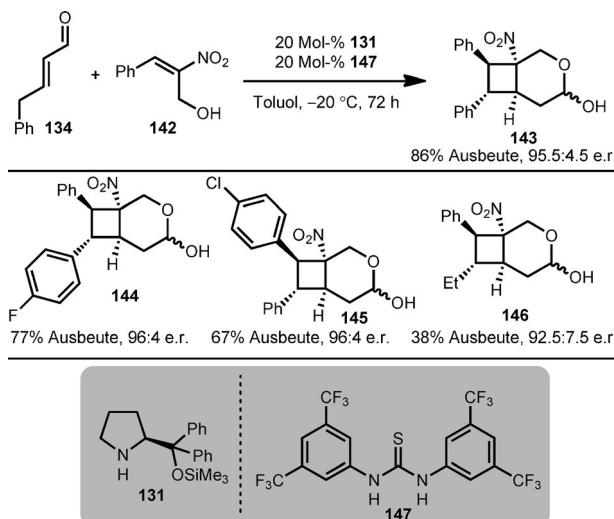
### 3.2.2. Enaminkatalyse

Jørgensen<sup>[45]</sup> und Vicario<sup>[46]</sup> berichteten unabhängig voneinander über [2+2]-Cycloaddition von Nitroalkenen (z.B. 135) mit enolisierbaren  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden (z.B. 134; Schema 20).<sup>[47]</sup> Mit dem difunktionellen Quadratsäure-amid 140 als Katalysator erhielten Jørgensen et al. die vollständig substituierten Cyclobutane 136–139 mit ausgezeichneter Diastereo- und Enantioselektivität.<sup>[45]</sup> Eine rechnerische Untersuchung des Reaktionsmechanismus spricht für die vermutete difunktionelle Art des Katalysators (141).

In einer ergänzenden Methode gelang Vicario et al. mit zwei synergistisch wirkenden Katalysatoren (131 und 147) die Cycloaddition (Schema 21).<sup>[46]</sup> Die dabei gebildeten Lactole



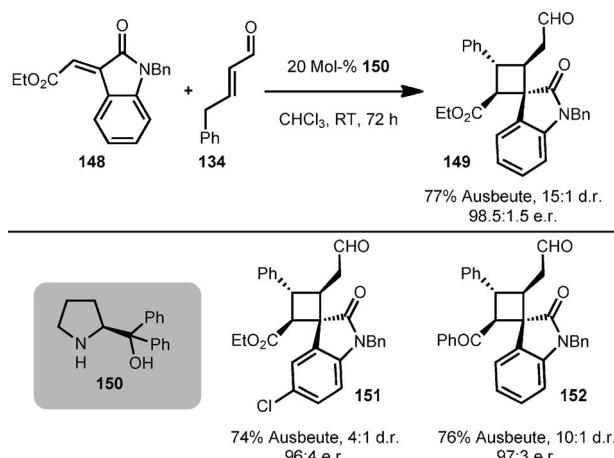
**Schema 20.** Aminkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Jørgensen et al.).



**Schema 21.** Aminkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Vicario et al.).

**143–146** entstanden als 1:1-Gemische der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomere bei vollkommen kontrollierter Diastereoselektivität an allen anderen Chiralitätszentren. Diese Reaktionen sollen durch Addition eines intermediären Dienamins an ein Thioharnstoff-aktiviertes Nitroalken ablaufen.

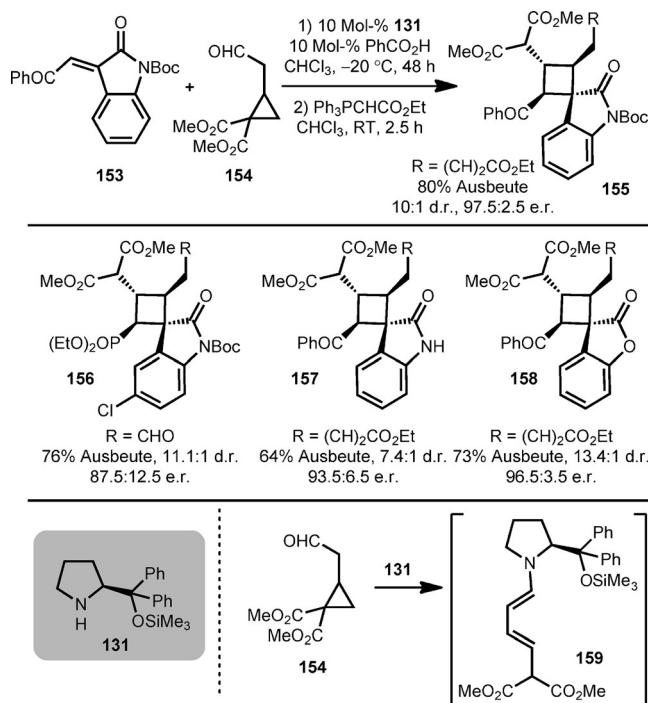
Die Synthese chiraler Spirocyclobutyloxindole gelang durch die Cycloaddition von **148** und **134** in Gegenwart des difunktionellen  $\alpha,\alpha$ -Diphenylprolinol-Katalysators **150** (Schema 22).<sup>[48]</sup> Die Reaktion verläuft glatt zu den Cyclo-



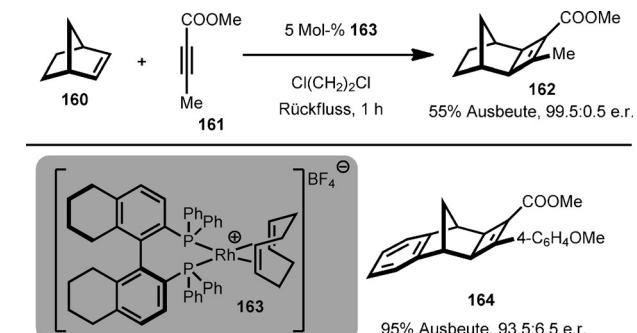
**Schema 22.** Aminkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Wang et al.).

butanprodukten **149**, **151** und **152** mit vier benachbarten Chiralitätszentren (eins davon quartär).

Erst kürzlich beschrieben Jørgensen et al. eine Synthesestrategie für das Spirocyclobutyloxindol-Gerüst (Schema 23).<sup>[49]</sup> Danach führte die Umsetzung des  $\beta$ -Cyclopropylaldehyds **154** mit **153** in Gegenwart von **131** und  $\text{PhCO}_2\text{H}$  zur Bildung des hoch substituierten Cyclobutans **155**. Diese Reaktionen laufen vermutlich über eine Katalysator-induzierte Fragmentierung von **154** zu dem Dienamin **159** ab.



**Schema 23.** Aminkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Jørgensen et al.).  
TMS = Trimethylsilyl.

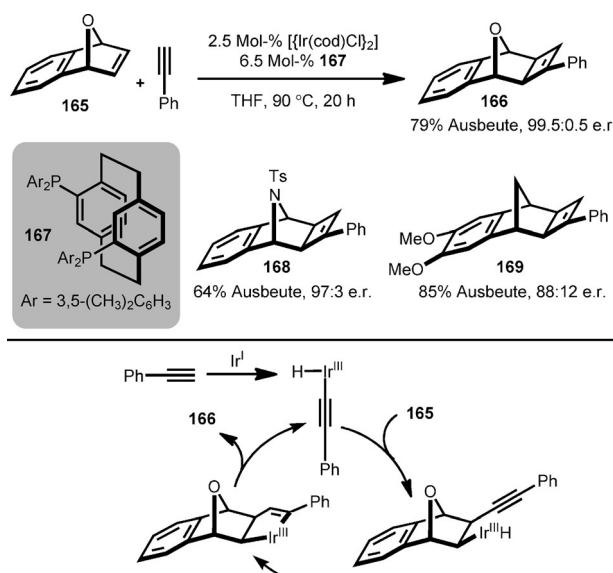


**Schema 24.** Rhodiumkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Shibata et al.).

#### 4. Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen

2006 berichteten Shibata et al. über die katalytische enantioselektive Cycloaddition von Norbornenderivaten (z. B. **160**) mit Alkinylestern (z. B. **161**), die durch den Rhodiumkomplex **163** katalysiert wird (Schema 24).<sup>[50]</sup> Mit dieser Methode werden tri- und tetracyclische Cyclobutene mit guter Enantioselektivität und Ausbeute erhalten.

Später beschrieben Shao et al. die iridiumkatalysierte enantioselektive [2+2]-Cycloaddition von bicyclischen Alkenen mit terminalen Alkinen, die mit guter bis ausgezeichneter Enantioselektivität abläuft (Schema 25).<sup>[51]</sup> Die kinetische Trennung der racemischen bicyclischen Alkene wurde ebenfalls beschrieben.<sup>[52a]</sup> Mechanistische Untersuchungen durch Fan et al. führten zu der Annahme, dass durch oxidative Addition von Iridium ein Hydrido(acetylen)iridium(III)-Komplex gebildet wird,<sup>[52b]</sup> aus dem durch migratorische In-



**Schema 25.** Iridiumkatalysierte [2+2]-Cycloadditionen (Shao und Fan et al.). cod = 1,5-Cyclooctadien.

sierung gefolgt von Reinsertion und reduktiver Eliminierung **166** entsteht.

## 5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Wie die vorherigen Abschnitte verdeutlichen, sind viele verschiedene Varianten der katalytischen enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition bekannt. Die Entwicklung photochemischer katalytischer enantioselektiver [2+2]-Cycloadditionen hat die Grenzen zu Methoden überschritten, die wegen der Schwierigkeiten bei der Steuerung energiereicher und/oder angeregter Zwischenstufen als nicht erreichbar hätten betrachtet werden können. Die polarisierten [2+2]-Cycloadditionen haben sich zunächst als nützlich mit sehr elektronenreichen und/oder elektronenarmen  $\pi$ -Komponenten erwiesen. Ein Schwerpunkt neuerer Arbeiten war die Erweiterung des Anwendungsbereichs dieser Reaktionen auf andere interessante Substratklassen, vor allem solche mit schwach polarisierten Alkenen. Auf dem Gebiet der Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen wurden hochinteressante Beiträge über [2+2]-Cycloadditionen bekannt. Trotz all dieser Anstrengungen gibt es viele nützliche [2+2]-Cycloadditionen, für die keine enantioselektive Variante existiert; dazu gehören beispielsweise einige der bekannten Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen<sup>[53]</sup> sowie die altbekannte Keten-Alken-[2+2]-Cycloaddition.<sup>[54,55]</sup> Zudem wurden diese Methoden nur selten in der Synthese strukturell komplexer Verbindungen angewendet.<sup>[22,30]</sup> Anhaltende Arbeiten auf diesen Gebieten werden zweifellos zu grundlegend neuen Methoden, einem breiteren Anwendungsbereich und der zunehmenden Anwendung von bestehenden Synthesestrategien führen.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11918–11928  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12086–12097

- [1] a) E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1742–1773.
- [2] Eine frühere Übersicht, in der katalytische enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen teilweise besprochen werden: F. Secci, A. Frongia, P. Piras, *Molecules* **2013**, *18*, 15541–15572.
- [3] a) D. Belluš, B. Ernst, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797–827; *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 820–850; b) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1538; c) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1484.
- [4] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307.
- [5] a) A. Sergeiko, V. V. Poroikov, L. O. Hanus, V. M. Dembitsky, *Open Med. Chem. J.* **2008**, *2*, 26–37; b) V. M. Dembitsky, *J. Nat. Med.* **2007**, *62*, 1–33.
- [6] Einer Analyse zufolge gibt es über 1600 Naturstoffe, die einen Cyclobutanring enthalten. T. P. Yoon, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 895–902.
- [7] Literaturzitate zu den Beispielen in Schema 1b: a) S.-J. Piao, Y.-L. Song, W.-H. Jiao, F. Yang, X.-F. Liu, W.-S. Chen, B.-N. Han, H.-W. Lin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3526–3529; b) P.-S. Yang, M.-J. Cheng, C.-F. Peng, J.-J. Chen, I.-S. Chen, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 53–58; c) J. S. Sinningshe 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; d) N. Aimi, M. Inaba, M. Watanabe, S. Shibata, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1825–1838.
- [8] Literaturzitate zu den Beispielen in Schema 1c: a) D. C. Blakemore, J. S. Bryans, P. Carnell, C. L. Carr, N. E. A. Chessen, M. J. Field, N. Kinsella, S. A. Osborne, A. N. Warren, S. C. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 461–464; b) J. P. Vilaine, C. Thollon, N. Villeneuve, J. L. Peglion, *Eur. Heart J. Suppl.* **2003**, *5*, G26–G35.
- [9] a) E. M. Carreira, T. C. Fessard, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322; b) C. M. Marson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514; c) K. A. Brameld, B. Kuhn, D. C. Reuter, M. Stahl, *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 1–24.
- [10] Siehe beispielsweise: F. Kleinbeck, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9178–9179.
- [11] Siehe beispielsweise: C. M. Reeves, C. Eidamshaus, J. Kim, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6718–6721; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6850–6853.
- [12] a) T. Bach, J. P. Hehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000–1045; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1032–1077; b) J. D. Winkler, C. M. Bowen, F. Liotta, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003–2020.
- [13] R. Brimiouille, D. Lenhart, M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3872–3890; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3944–3963.
- [14] a) M. M. Maturi, M. Wenninger, R. Alonso, A. Bauer, A. Pöthig, E. Riedle, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7461–7472; b) C. Müller, A. Bauer, M. M. Maturi, M. C. Cuquerella, M. A. Miranda, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16689–16697; c) C. Müller, A. Bauer, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6640–6642; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6767–6769; ausgewählte ähnliche frühere Untersuchungen mit der stöchiometrischen Menge eines chiralen Vermittlers: d) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982–7990; e) T. Bach, H. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525–11526; f) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302–2304; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2391–2393.
- [15] D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15–21.
- [16] M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7661–7664; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7793–7796.

- [17] R. Alonso, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4368–4371; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4457–4460.
- [18] F. D. Lewis, S. V. Baranyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8653–8661.
- [19] a) R. Brimiouille, H. Guo, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7552–7560; b) H. Guo, E. Herdtweck, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7782–7785; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7948–7951.
- [20] E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2100–2117; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2134–2151.
- [21] R. Brimiouille, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12921–12924; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13135–13138.
- [22] R. Brimiouille, T. Bach, *Science* **2013**, *342*, 840–843.
- [23] a) N. Vallavouju, S. Selvakumar, S. Jockusch, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5604–5608; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5710–5714; b) N. Vallavouju, S. Selvakumar, S. Jockusch, M. T. Prabhakaran, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2763–2768.
- [24] J. Du, K. L. Skubi, D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *344*, 392–396.
- [25] a) Lit. [6]; b) E. L. Tyson, E. P. Farney, T. P. Yoon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1110–1113; c) J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604–14605; d) M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.
- [26] Ausgewählte Beispiele für nicht enantioselektive, durch Lewis- oder Brønsted-Säuren vermittelte polarisierte [2+2]-Cycloadditionen: a) F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009–9013; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9179–9183; b) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668–3669; c) M. B. Boxer, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3127–3129.
- [27] Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 793–796.
- [28] a) K. Narasaka, K. Hayashi, Y. Hayashi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4529–4542; b) K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869–8885; c) Y. Hayashi, K. Otaka, N. Saito, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2122–2127; d) K. Narasaka, H. Kusama, Y. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1471–1478; e) Y. Hayashi, S. Niihata, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1990**, 2091–2094; f) Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **1990**, 1295–1298; g) Y.-I. Ichikawa, A. Narita, A. Shiozawa, Y. Hayashi, K. Narasaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1919–1921.
- [29] Engler et al. wiesen nach, dass die stöchiometrische Menge eines Ti/TADDOL-Komplexes die [2+2]-Cycloaddition zwischen Chinonen und Styrolen vermitteln kann. T. A. Engler, M. A. Letavic, R. Iyengar, K. O. LaTessa, J. P. Reddy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2391–2405.
- [30] a) H. Ito, M. Hasegawa, Y. Takenaka, T. Kobayashi, K. Iguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4520–4521; b) Y. Takenaka, H. Ito, M. Hasegawa, K. Iguchi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3380–3388; c) Y. Takenaka, H. Ito, K. Iguchi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 510–513.
- [31] a) E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686–12687; zu einem Highlight siehe b) H. Butenschön, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3492–3495; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3544–3547.
- [32] K. Ishihara, M. Fushimi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7532–7533.
- [33] J. Ficini, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1449–1486.
- [34] a) C. Schotes, R. Bigler, A. Mezzetti, *Synthesis* **2012**, *44*, 513–526; b) C. Schotes, A. Mezzetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3072–3074; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3128–3130.
- [35] K. Enomoto, H. Oyama, M. Nakada, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2798–2802.
- [36] Zu einer ähnlichen, nicht enantioselektiven kupferkatalysierten Ficini-Reaktion siehe H. Li, R. P. Hsung, K. A. DeKorver, Y. Wei, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3780–3783.
- [37] a) M. L. Conner, Y. Xu, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3482–3485; zu ähnlichen, nicht enantioselektiven alumini-
- umvermittelten Reaktionen siehe b) B. B. Snider, E. Ron, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3643–3652; c) H. Hoffmann, Z. M. Ismail, A. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1953–1956; d) B. B. Snider, D. K. Spindell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5017–5020.
- [38] a) M. E. Muratore, A. Hom, C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3066–3082; b) F. López, J. L. Mascarenas, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2250–2264.
- [39] a) A. Z. González, D. Benítez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500–5507; b) M. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402–12403.
- [40] a) H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331–15342; b) H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949–1953; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1993–1997.
- [41] a) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552–11555; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11720–11723; zu ähnlichen, nicht enantioselektiven [2+2]-Cycloadditionen siehe b) H. Faustino, P. Bernal, L. Castedo, F. López, J. L. Mascarenas, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1658–1664; c) S. Suárez-Pantiga, C. Hernández-Díaz, M. Piedrafita, E. Rubio, J. M. González, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651–1657; d) X.-X. Li, L.-L. Zhu, W. Zhou, Z. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 436–439; e) P. Bernal-Albert, H. Faustino, A. Gimeno, G. Asensio, J. L. Mascarenas, F. López, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6196–6199; zu einem Highlight siehe f) P. Mauleón, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2149–2151.
- [42] M. Jia, M. Monari, Q.-Q. Yang, M. Bandini, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2320–2323.
- [43] a) A. Sakakura, K. Ishihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 313–322; b) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930–8931.
- [44] G.-J. Duan, J.-B. Ling, W.-P. Wang, Y.-C. Luo, P.-F. Xu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4625–4627.
- [45] a) L. Albrecht, G. Dickmeiss, F. C. Acosta, C. Rodríguez-Escrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543–2546; zu einem Highlight siehe b) A. Parra, S. Reboreda, J. Alemán, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9734–9736; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9872–9874.
- [46] G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4104–4107; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4180–4183.
- [47] Mechanistische Untersuchungen, die das Potenzial der [2+2]-Cycloaddition unter Enaminkatalyse aufzeigen: a) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6741–6750; b) K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719–745; c) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8822–8825.
- [48] L.-W. Qi, Y. Yang, Y.-Y. Gui, Y. Zhang, F. Chen, F. Tian, L. Peng, L.-X. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6436–6439.
- [49] K. S. Halskov, F. Kniep, V. H. Lauridsen, E. H. Iversen, B. S. Donslund, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1685–1691.
- [50] T. Shibata, K. Takami, A. Kawachi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1343–1345.
- [51] B.-M. Fan, X.-J. Li, F.-Z. Peng, H.-B. Zhang, A. S. C. Chan, Z.-H. Shao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 304–306.
- [52] a) Q. Yang, L. Yu, J. Xu, S. Li, S. Liu, H. Chen, Y. Zhou, L. Wang, B. Fan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 957–961; b) J. Hu, Q. Yang, L. Yu, J. Xu, S. Liu, C. Huang, L. Wang, Y. Zhou, B. Fan, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2294–2301.
- [53] Ausgewählte Beispiele: a) N. N. Noucti, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5447–5450; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5537–5540; b) J. M. Hoyt, K. T. Sylvester, S. P. Semproni, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4862–4877; c) K. Sakai, T.

- Kochi, F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1024–1027; d) A. Nishimura, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15692–15695.
- [54] Zu einer neueren Übersicht siehe a) R. L. Danheiser, *Science of Synthesis: Compounds with Four and Three Carbon Heteroatom Bonds*, Bd. 23, Georg Thieme, Stuttgart, **2006**; durch Lewis-Säuren vermittelte Varianten: b) C. M. Rasik, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14522–14526; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14750–14754; c) C. M. Rasik, Y. J. Hong, D. J. Tantillo, M. K. Brown, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5168–5171; d) C. Rasik, M. K. Brown, *Synlett* **2014**, *25*, 760–765; e) C. M. Rasik, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1673–1676.
- [55] Beispiele für enantioselektive [2+2]-Cycloadditionen mit chiralen Keteniminium-Ionen: a) L.-Y. Chen, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4467–4470; b) C. Houge, A. M. Frisque-Hesbain, A. Mockel, L. Ghosez, J. P. Declercq, G. Germain, M. Van Meerssche, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2920–2921.

Eingegangen am 26. März 2015  
Online veröffentlicht am 2. September 2015  
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld