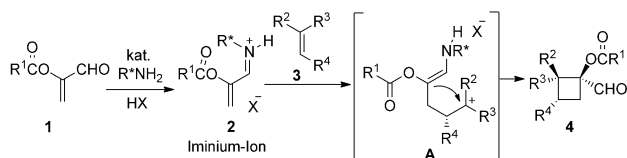


# Asymmetrische Synthese von Cyclobutanen über eine formale, durch Dienaminkatalyse kontrollierte [2+2]-Cycloaddition\*\*

Alejandro Parra,\* Silvia Reboredo und José Alemán\*

Cycloadditionen · Cyclobutane · Dienamine ·  
Kooperative Katalyse · Organokatalyse

Infolge ihrer Ringspannung, die ihre einfache Spaltung zu anderen Strukturen ermöglicht, haben Cyclobutenderivate eine zunehmende Bedeutung als molekulare Synthesbausteine erlangt, was wiederum die Entwicklung neuer Methoden für ihre Synthese zur Folge hatte.<sup>[1]</sup> Die meisten der vorhandenen Methoden eröffnen jedoch nur einen Zugang zu racemischen Cyclobutanen, während nur wenige Berichte über asymmetrische metallkatalysierte Reaktionen veröffentlicht worden sind.<sup>[1b]</sup> Äußerst aussichtsreich war im vergangenen Jahrzehnt in diesem Zusammenhang die asymmetrische Organokatalyse.<sup>[2]</sup> Insbesondere die Aminkatalyse erwies sich als leistungsfähig und fand daher Anwendung bei einer großen Auswahl von Cycloadditionen.<sup>[3]</sup> Auf diesem Gebiet ist nur ein Beispiel veröffentlicht (durch Ishihara im Jahr 2007), in welchem eine enantioselektive [2+2]-Cycloaddition von nichtaktivierten Alkenen **3** und  $\alpha$ -Acyloxyacroleinen **1** unter Iminiumkatalyse untersucht wurde (Schema 1).<sup>[4a]</sup> Daneben berichteten Miranda und Bach kürzlich über eine intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition, die durch einen chiralen Sensibilisator katalysiert wird, jedoch auf eine sehr spezifische Transformation begrenzt ist.<sup>[4b]</sup>



Schema 1. Formale [2+2]-Reaktion über ein Iminium.

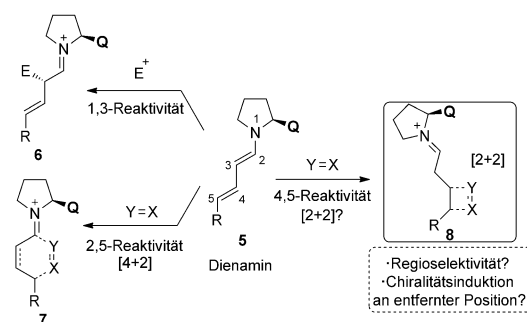
[\*] Dr. A. Parra, Dr. J. Alemán  
Departamento de Química Orgánica (Módulo 1)  
Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid  
Cantoblanco, 28049 Madrid (Spanien)  
E-Mail: alejandro.parra@uam.es  
jose.aleman@uam.es

Dr. S. Reboredo  
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Químicas  
Universidad Complutense de Madrid (Spanien)

[\*\*] Wir danken der spanischen Regierung (CTQ-2009-12168), CAM („programa AVANCAT CS2009/PPQ-1634“) für finanzielle Unterstützung. J.A. dankt dem MICINN für einen Ramón-y-Cajal-Vertrag.

Asymmetrische [2+2]-Cycloadditionen stellen somit immer noch eine bedeutende Herausforderung hinsichtlich der Entwicklung neuer Methoden, Katalysatoren und Aktivierungsverfahren dar.

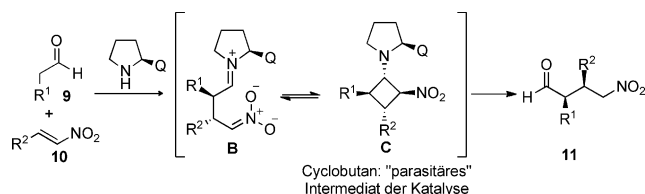
Bezüglich der Aktivierung durch Aminkatalyse kann die HOMO-Anhebung über Dienamine drei unterschiedliche Reaktivitäten mit sich bringen (Schema 2):<sup>[5]</sup> 1) 1,3-Reakti-



Schema 2. Vergleich der Reaktivität von Dienaminsystemen.

vität mit Elektrophilen zu **6**; 2) 2,5-Reaktivität, die [4+2]-Cycloaddukte (**7**) liefert und Probleme der Katalysatorrückgewinnung mit sich bringt, sowie 3) 4,5-Reaktivität, die [2+2]-Cycloaddukte (**8**) liefert und im Vergleich zu Ishiharas Iminiumionenverfahren eine „inverse Polarität“ aufweist. Bei diesem zuletzt genannten Aktivierungstyp sind zwei Probleme zu überwinden: Der Katalysator muss erstens die Stereoselektivität an einer Position kontrollieren, die von der reaktiven Doppelbindung entfernt ist (in 4,5-Position), und zweitens eine vollständige Regioselektivität bezüglich der beiden Doppelbindungen des Dienamin-Intermediats gewährleisten.

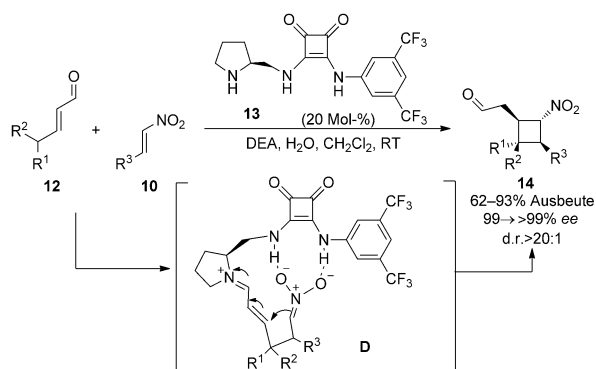
Erst nach den bahnbrechenden Arbeiten von Blackmond und Mitarbeitern<sup>[6a,b]</sup> sowie Seebach, Hayashi und Mitarbeitern<sup>[6c]</sup> beschäftigten sich auch weitere Arbeitsgruppen mit neuen organokatalytischen [2+2]-Cycloadditionen. So erforschten diese Autoren sorgfältig die durch Diarylprolinolether katalysierte Michael-Addition von Aldehyden **9** an Nitroalkene **10** (Schema 3). Blackmond und Mitarbeiter<sup>[6a]</sup> zogen kinetische und strukturelle Untersuchungen heran, um



**Schema 3.** Identifizierung von [2+2]-Reaktionsintermediaten.

zu begründen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion die Bildung der Iminiumspezies ist und dass den als Cokatalysatoren eingesetzten sauren Spezies eine besondere Funktion zukommt. Seebach, Hayashi und Mitarbeiter<sup>[6c]</sup> ergänzten diese Ergebnisse durch eine umfangreiche Untersuchung, in der sie 4-Nitrophenol als den besten Cokatalysator für diese asymmetrische Michael-Addition ermittelten. Einer der wichtigsten Aspekte dieser Studien war die NMR-spektroskopische Identifizierung des unerwarteten Cyclobutanintermediats **C**, das sich aus einer formalen [2+2]-Cycloaddition ableitet. Dieses Cyclobutan **C** fängt den Katalysator aus dem Katalysezyklus ab und wird deswegen bei der Addition von Aldehyden an Nitroalkene als „parasitäres“ Intermediat betrachtet, da es einen Ruhezustand des Katalysators hervorruft und den Katalysezyklus blockiert (Schema 3). Dieses interessante Ergebnis ließ auf einen komplexeren Reaktionsmechanismus schließen, sowie auf die Möglichkeit, neue enantioselektive organokatalysierte [2+2]-Cycloadditionen unter den entsprechenden Bedingungen zu entwickeln.

Angeregt von diesen Ergebnissen entwickelten Jørgensen und Mitarbeiter<sup>[7]</sup> den neuartigen Katalysator **13** mit der Absicht, eine zweifache Aktivierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden und Nitroalkenen durch Dienaminkatalyse unter Nutzung von doppelten Wasserstoffbrücken herbeizuführen (Schema 4). In diesem Fall ist das Elektrophil, das Nitroalken

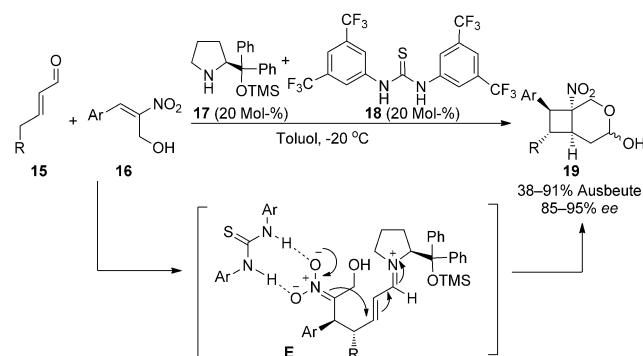


**Schema 4.** Difunktionelle, durch Wasserstoffbrücken gelenkte Dienaminkatalyse.

**10**, durch die Squaramideinheit<sup>[8]</sup> des Katalysators günstig ausgerichtet, um sich dem Dienamin regioselektiv zu nähern und eine intramolekulare Reaktion mit der entfernteren Doppelbindung einzugehen. Aufgrund der Wasserstoffbrücken zum Katalysator verläuft die Reaktion intramolekular,

weshalb die 4,5-Position des Dienamins mit dem Nitroalken reagiert und das Intermediat **D** hervorbringt, das eine Cyclisierung zum Cyclobutan **14** bewirkt. Zudem bekräftigen Rechnungen diese Ergebnisse, sodass die Autoren auf einen schrittweisen Ablauf als plausibelsten Mechanismus für diese Transformation schließen (Schema 4). Verschiedene Cyclobutane wurden durch eine formale [2+2]-Cycloaddition ausgehend von aryl-, heteroaryl- und alkylsubstituierten Nitroalkenen **10** und 5-aryl- ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Ar$ ) und 5-alkylsubstituierten ( $R^1 = Me$ ,  $R^2 = Me$ ) Aldehyden **12** in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Diastereo- und Enantioselektivitäten synthetisiert.

Gleichzeitig beschrieben Vicario und Mitarbeiter eine andere formale [2+2]-Reaktion,<sup>[9]</sup> in der ein Arylprolinol-ether (**17**) und ein Thioharnstoff (**18**) im Sinne einer kooperativen Katalyse die beiden Reaktanten aktivierten (Sche-



**Schema 5.** Kooperative Katalyse bei der formalen [2+2]-Cycloaddition.

ma 5). In diesem Fall war ein  $\alpha$ -Hydroxymethyl-Substituent am Nitroalken **16** notwendig, um die Reaktion unter vollständiger Umsetzung zum Halbacetalprodukt **19** zu treiben. Im Screening lieferte die Reaktion zwischen **15** ( $R = Ph$ ) und **16** ( $Ar = Ph$ , Schema 5), katalysiert durch **17** und **18**, das Produkt **19** in 86 % Ausbeute und mit 91 % *ee*. Diese Umsetzung diente als Vorbild für eine allgemeine Synthesevorschrift für eine Reihe von 5-aryl- (elektronenreich oder -arm), 5-heteroaryl- und 5-alkylsubstituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **15**. Hinsichtlich des Substitutionsmusters am Nitroalken **16** wurden sowohl elektronenliefernde als auch elektronenziehende Gruppen am aromatischen Ring toleriert. Allerdings wurde eine Substitution der Alkylkette nicht beschrieben (Schema 5).

Der Einsatz eines neuen difunktionellen Katalysators im Verfahren von Jørgensen bringt die Substrate somit in eine unmittelbare räumliche Nähe und erhöht die Reaktivität/Stereoselektivität der [2+2]-Cycloaddition (Schema 4). Andererseits haben Vicario und Mitarbeiter den kooperativen Einsatz zweier unterschiedlicher Katalysatoren beschrieben, welche eine zusätzliche Triebkraft (Halbacetalbildung) erforderten und das rationale Design eines spezifischen Elektrophils zur Folge hatten (Schema 5).

Zusammengefasst haben die mechanistischen Untersuchungen zur Addition von Aldehyden an Nitroalkene die Entwicklung zweier neuer Verfahren für die enantioselektive

organokatalysierte formale [2+2]-Cycloaddition angeregt. Neue [2+2]-Reaktionen mit diesen beiden Katalysatorsystemen sind zu erwarten, die sich auf andere elektronenziehende Gruppen als die Nitrogruppe oder eine heterocyclische Variante ausdehnen. Diese Reaktionen eröffnen daher Möglichkeiten, um Reaktivitäten für neue organokatalytische Cycloadditionen zu finden.

Eingegangen am 6. Mai 2012

Online veröffentlicht am 22. August 2012

- 
- [1] a) *The Chemistry of Cyclobutanes* (Hrsg.: Z. Rappoport, J. F. Liebman), Wiley, Chichester, **2005**; b) T. Shibata, K. Takami, A. Kawachi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1343, zit. Lit.
- [2] a) A. Berkessel, H. Göger in *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) P. I. Dalko in *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [3] Y. Hayashi, H. Gotoh, M. Honma, K. Sankar, I. Kumar, H. Ishikawa, K. Konno, H. Yi, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20175, zit. Lit.
- [4] a) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8930; b) C. Müller, A. Bauer, M. M. Maturi, M. C. Cuquerella, M. A. Miranda, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16689.
- [5] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12973.
- [6] a) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8822; b) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6741; c) K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 719.
- [7] L. Albrecht, G. Dickmeiss, F. Cruz-Acosta, C. Rodríguez-Esrich, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2543.
- [8] Neuere Übersichten: a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890; b) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330.
- [9] G. Talavera, E. Reyes, J. L. Vicario, L. Carillo, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 4180; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4104.
-