

Katalytische asymmetrische Desaromatisierungen

Chun-Xiang Zhuo, Wei Zhang* und Shu-Li You*

Stichwörter:

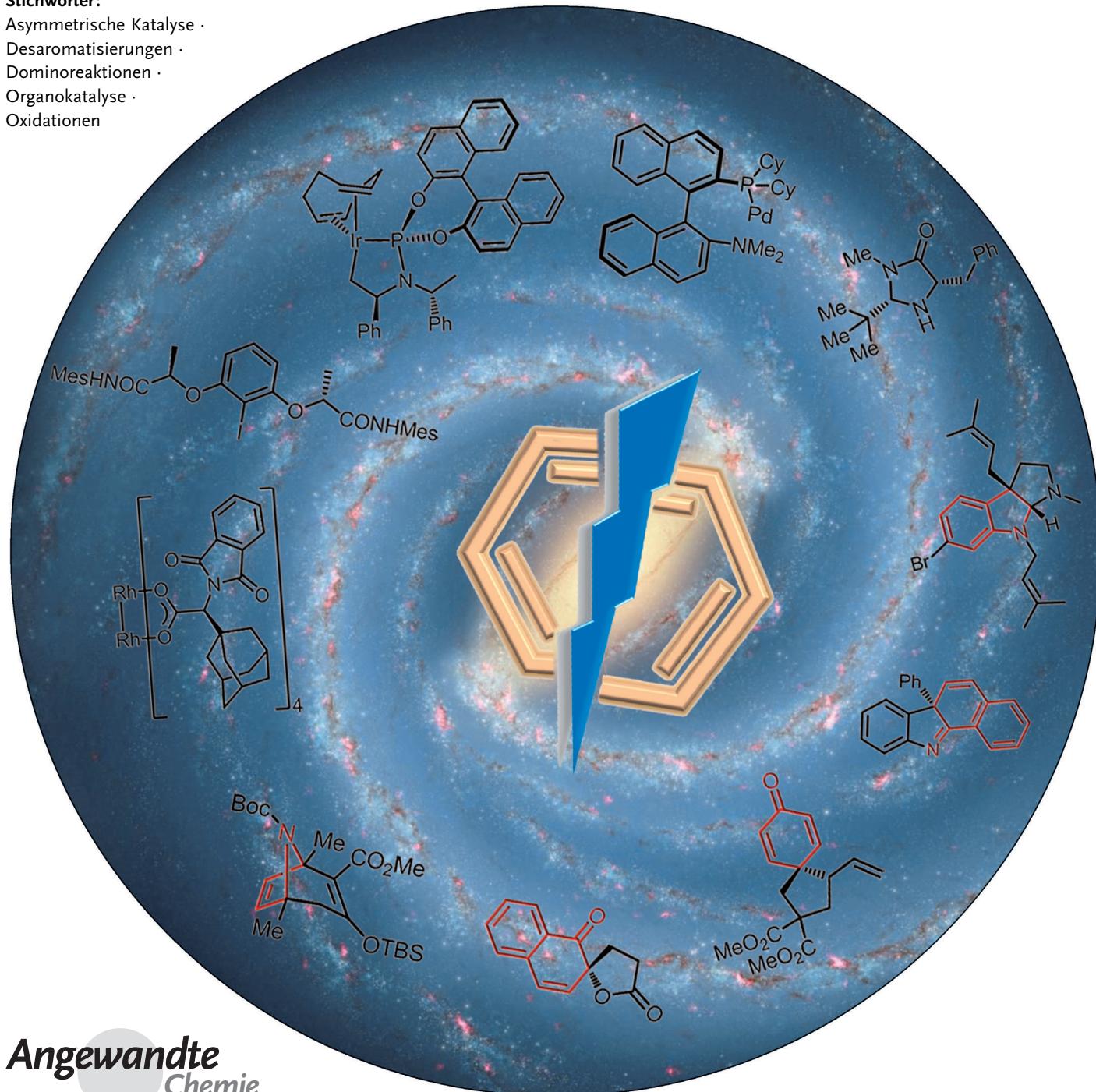
Asymmetrische Katalyse ·

Desaromatisierungen ·

Dominoreaktionen ·

Organokatalyse ·

Oxidationen



Dieser Aufsatz fasst die bisherigen Entwicklungen auf dem Gebiet der katalytischen asymmetrischen Desaromatisierungen (CADAs) zusammen. Die hier diskutierten katalytischen asymmetrischen Desaromatisierungen umfassen oxidative Desaromatisierungen, Desaromatisierungen durch Diels-Alder- und verwandte Reaktionen, alkylierende Desaromatisierungen elektronenreicher Arene, Übergangsmetall-katalysierte Desaromatisierungen, Kaskadensequenzen mit asymmetrischer Desaromatisierung sowie nucleophile Desaromatisierungen von Pyridinium-Derivaten. Zudem werden kurz asymmetrische Desaromatisierungen mithilfe chiraler Auxiliare sowie katalytische asymmetrische Reaktionen mit desaromatisierten Substraten eingeführt. Ziel dieses Aufsatzes ist es, ein Konzept für die asymmetrische Desaromatisierung zu liefern.

1. Einleitung

Aromatische Verbindungen sind in der Natur weit verbreitet und fungieren in Hochschule und Industrie als wichtige synthetische Materialien. Es wurden bereits bemerkenswerte Fortschritte bei der Entwicklung hoch effizienter Methoden zur Einführung von Substituenten in verschiedene aromatische Ringe erzielt. Daneben sind Desaromatisierungen ein weiterer vielversprechender Umwandlungstyp für aromatische Verbindungen, da sie direkt zu verschiedenenartigen Ringsystemen, einschließlich heterocyclischer Gerüste, führen. Heterocyclen bilden häufig die Schlüsselstrukturen in Naturstoffen und Pharmazeutika. Die Möglichkeit zur Bildung quartärer Kohlenstoffzentren eröffnet den direkten Zugang zu Spiro- oder überbrückten Verbindungen über intramolekulare Desaromatisierungen. Tatsächlich wurden Desaromatisierungen infolge der effizienten Umwandlung relativ einfacher Moleküle in wesentlich komplexere Strukturen ausgiebig in der Totalsynthese von Naturstoffen genutzt. Darüber hinaus lieferten die ausgereiften Methoden der aromatischen Substitution vielseitige Arene, die mit Desaromatisierungen kompatibel sind.

Zwar sind bereits viele Desaromatisierungsverfahren entwickelt worden, entweder als neue Methoden oder im Rahmen der Synthese funktionaler Moleküle, allerdings sind die bekannten Reaktionen im Wesentlichen auf racemische Verbindungen begrenzt. Enantioselektive Reaktionen sind eher selten, vor allem solche, die katalytische Methoden verwenden. Zudem beruht die Mehrzahl der enantioselektiven Reaktionen auf einer durch ein chirales Substrat kontrollierten Strategie. Dies ist zweifellos auf die hohe Energiebarriere für die Desaromatisierung zurückzuführen, infolge derer allgemein strenge Reaktionsbedingungen erforderlich sind, die eine Kontrolle der Regio- und Stereoselektivität stark erschweren. Jüngste Fortschritte bei asymmetrischen Desaromatisierungen mit chiralen Reagenzien und bei katalytischen asymmetrischen Desaromatisierungen haben allerdings das große Potenzial dieses Gebiets aufgezeigt.

Kürzlich haben Roche und Porco in einem umfangreichen Übersichtsartikel die Anwendung von Desaromatisierungs-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	12835
2. Oxidative Desaromatisierungen	12836
3. Desaromatisierung durch Diels-Alder- und verwandte Reaktionen	12841
4. Alkylierende Desaromatisierungen	12844
5. Übergangsmetall-katalysierte Desaromatisierungen	12845
6. Asymmetrische Desaromatisierungs-Kaskadensequenzen	12846
7. Nucleophile Desaromatisierungen elektronenärmer aromatischer Ringe	12849
8. Stufenweise Strategie: Desaromatisierung/ asymmetrische Katalyse	12851
9. Zusammenfassung und Ausblick	12854

strategien bei der Totalsynthese von Naturstoffen beschrieben.^[1] Ein früherer Beitrag von Quideau et al. fasste die oxidative Desaromatisierung von Phenolen in der Naturstoffsynthese zusammen.^[2] Es gibt noch einige weitere Übersichtsartikel, bei denen meist ein relativ spezifisches Thema, wie nucleophile^[3] oder Übergangsmetall-vermittelte Desaromatisierungen,^[4] im Mittelpunkt steht. Unseres Wissens gibt es hingegen noch keinen Übersichtsartikel zur Verwendung katalytischer Methoden für die asymmetrische Desaromatisierung. Dementsprechend konzentriert sich dieser Aufsatz auf die Entwicklung katalytischer asymmetrischer Desaromatisierungsverfahren zur Bildung chiraler Moleküle. Einige eng verwandte Arbeiten, einschließlich der durch chirale Reagentien vermittelten Desaromatisierungen sowie diastereoselektiver Desaromatisierungen, werden ebenfalls behandelt.

[*] C.-X. Zhuo, Prof. Dr. W. Zhang, Prof. Dr. S.-L. You
State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences
345 Lingling Lu, Shanghai 200032 (China)
E-Mail: zhangwei@sioc.ac.cn
slyou@sioc.ac.cn
Homepage: <http://shuliyou.sioc.ac.cn>

Nicht diskutieren wird dieser Aufsatz die asymmetrische Hydrierung aromatischer Verbindungen,^[5] die ebenfalls als sehr wichtiger Zweig der Desaromatisierungen angesehen werden kann. Auch werden die Desaromatisierungen von 2-Silyloxyfuranen, Pyrrolen, Indolen und Thiophenen^[6] nicht besprochen, da diese Verbindungsarten typischerweise aus den entsprechenden Lactonen oder Lactamen synthetisiert werden und sehr reaktiv sind. Die enzymatischen Zugänge zu asymmetrischen Desaromatisierungen, die bei einfachen Benzol-Derivaten besonders effizient sind, wurden ebenfalls nicht aufgenommen.^[7,8]

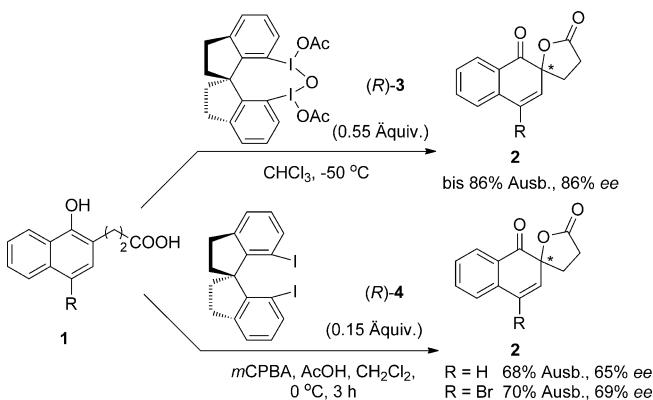
2. Oxidative Desaromatisierungen

Die Oxidation elektronenreicher Arene oder Heteroarene zum Abbau ihrer aromatischen Systeme ist seit langem als äußerst nützliche Strategie in der organischen Synthese bekannt. Besonders auf dem Gebiet der Phenol- und Indolchemie nutzen viele elegante Totalsynthesen von Naturstoffen diese leistungsfähige Methode als Schlüsselschritt.^[2,9,10]

Bei oxidativen Desaromatisierungen fanden hypervalente Iod-Verbindungen dank ihrer schnellen Verfügbarkeit und einfachen Handhabung häufige Anwendung als Oxidationsmittel. Die Entwicklung chiraler Iodane ebnete den Weg, um aus achiralen Substraten während des oxidativen Desaromatisierungsprozesses direkt enantiomerenangereicherte Moleküle zu erhalten. Obwohl diese chiralen hypervalenten Iod-Verbindungen üblicherweise teuer und potenziell explosiv sind, stellte sich ihre Verwendung in katalytischer Menge verbunden mit günstigeren und sichereren Cooxidantien als praktische Lösung heraus und weckte großes Interesse bei Chemikern.^[11] Eine effiziente Alternative sind Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische oxidative Desaromatisierungen zusammen mit stöchiometrisch eingesetzten achiralen Iodanen. Kürzlich hat auch die Entwicklung anderer Oxidationsmittel einige Fortschritte gemacht. Dieser Abschnitt widmet sich der enantioselektiven oxidativen Desaromatisierung elektronenreicher Arene.

Der Aufbau chiraler Moleküle über oxidative Desaromatisierungen von Phenolen mithilfe eines chiralen Auxiliars ist eine verhältnismäßig alte Strategie zur Bildung komplexer chiraler Verbindungen, die weithin zur Totalsynthese von Naturstoffen eingesetzt wird. Wünschenswerter als die durch chirale Substrate kontrollierte Strategie bei asymmetrischen,

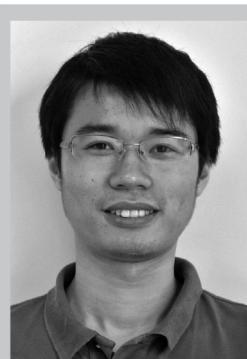
oxidativen Desaromatisierungen von Phenolen und verwandten aromatischen Verbindungen ist die Verwendung chiraler hypervalenter Iod-Verbindungen als Reagenzien oder sogar Katalysatoren. Dies ist jedoch sehr schwierig, und bedeutsame Erfolge wurden erst kürzlich erzielt. 2008 beschrieben Kita et al. die erste enantioselektive Desaromatisierung von Phenolen unter Verwendung einer chiralen hypervalenten Iod-Verbindung auf Grundlage eines starren Spirobiindan-Grundgerüstes.^[12,13] In Gegenwart einer quantitativen Menge des chiralen Oxidationsmittels (*R*)-3 mit starrem Spirobiindan-Gerüst wurden die *ortho*-Spirolactone **2** in zufriedenstellender Ausbeute und Enantioselektivität erhalten. Mit einer katalytischen Menge an (*R*)-4 (der Vorstufe von (*R*)-3) und *m*CPBA als Cooxidationsmittel konnten bei ausgewählten Substraten moderate Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt werden (Schema 1).



Schema 1. Enantioselektive oxidative Desaromatisierung und Spirocyclisierung von 1-Naphtholen mit chiralem Iodaren und *m*CPBA.^[13]

Bald nach der Arbeit von Kita et al. beschrieben Birman und Boppisetti das erste chirale Organiod(V)-Reagens **8** zur asymmetrischen Umwandlung von *ortho*-Alkylphenolen zu *ortho*-Hydrochinon-Diels-Alder-Dimeren.^[14] Die Enantioselektivität war zwar nur mäßig (z. B. wurde **7** in 65 % Ausbeute und mit 63 % ee gebildet), aber dennoch hat dieses neue Iod(V)-Reagens mit einer chiralen Oxazolingeruppe großes Potenzial und ist interessant genug, um weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet anzuregen (Schema 2).

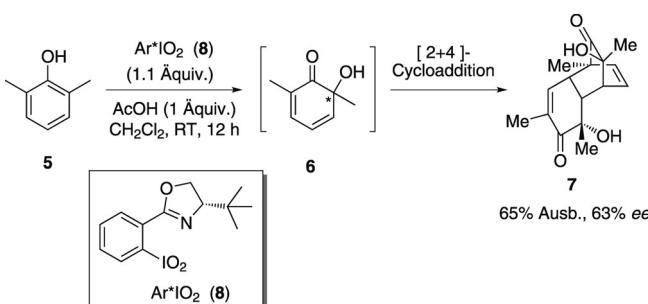
2009 beschrieben Quideau et al. die asymmetrische oxidative Desaromatisierung von Phenolen durch *in situ* aus



Chun-Xiang Zhuo wurde 1986 in Fujian (China) geboren. 2009 erhielt er seinen BSc in Chemie von der Hunan University. Daraufhin schloss er sich der Arbeitsgruppe von Prof. Shu-Li You am Shanghai Institute for Organic Chemistry als Doktorand an. Seine gegenwärtige Arbeit konzentriert sich auf Übergangsmetall-katalysierte Desaromatisierungen.

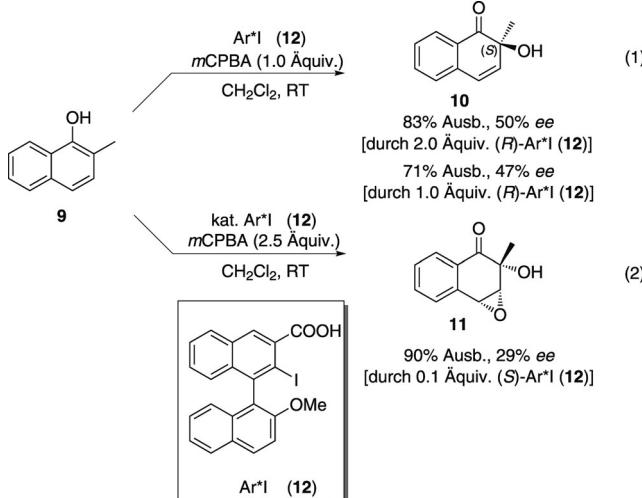


Wei Zhang wurde 1978 in Tianjin (China) geboren. Sie erhielt ihren BSc in Chemie im Jahr 2000 von der University of Science and Technology of China und promovierte 2007 an der University of Chicago unter der Anleitung von Prof. Hisashi Yamamoto. Danach verbrachte sie drei Jahre mit Postdoktoraten in medizinischer Chemie an der Northwestern University bei Prof. Richard B. Silverman. 2010 trat sie der Gruppe um You als Associate Professor bei. Ihre Forschungsarbeit konzentriert sich auf asymmetrische Katalyse.



Schema 2. Enantioselektive oxidative Desaromatisierung von Phenolen mit chiralem, hypervalentem Iod nach Birman und Boppisetti.^[14]

chiralen Iodarenen und *m*CPBA gebildete Iodane.^[15] Mit einer stöchiometrischen Menge an chiralem Iodaren und *m*CPBA als Cooxidationsmittel gelang die *ortho*-hydroxylierende Phenol-Desaromatisierung mit moderater Enantioselektivität [Schema 3, Gl. (1)]. Bei Verwendung des Iodarens **12** in katalytischer Menge mit einem Überschuss an *m*CPBA erfolgte eine anschließende Epoxidierung mit nur mäßiger Enantioselektivität [Schema 3, Gl. (2)]. Die Autoren erörterten auch plausible mechanistische Routen für diese Re-



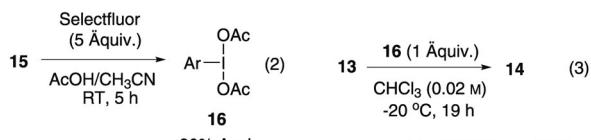
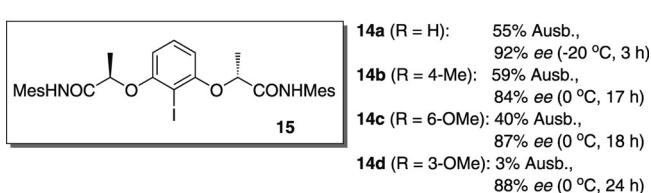
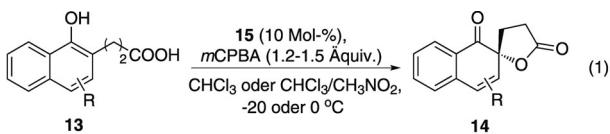
Schema 3. Enantioselektive oxidative Desaromatisierung von Phenolen mit chiralem Iodaren und *m*CPBA nach Quideau et al.^[15]



Shu-Li You erhielt 1996 seinen BSc in Chemie von der Nankai University. 2001 promovierte er am Shanghai Institute of Organic Chemistry (SIOC) unter der Anleitung von Prof. Li-Xin Dai, bevor er Postdoktorand bei Prof. Jeffery W. Kelly am Scripps Research Institute wurde. Ab 2004 forschte er am Genomics Institute der Novartis Research Foundation als Principal Investigator, bis er 2006 an das SIOC zurückkehrte. Seine Forschungsinteressen umfassen asymmetrische Katalyse, Synthesemethoden, Synthese von Naturstoffen sowie medizinische Chemie.

aktion, und experimentelle Beobachtungen untermauerten die Bildung chiraler Iod(V)-Spezies.

Später entwarfen Ishihara und Mitarbeiter eine Reihe *C*₂-symmetrischer chiraler Iodarene, die als Katalysatoren für die asymmetrische oxidative Spirolactonisierung von Naphthol-Derivaten eingesetzt wurden.^[16] Mit 10 Mol-% des optimalen Iodarens **15** und 1.2–1.5 Äquivalenten *m*CPBA als Oxidationsmittel tolerierte die Reaktion eine Reihe von Substraten **13** und ergab die entsprechenden Spirolactone **14** mit hoher Enantioselektivität [Schema 4, Gl. (1)]. Interessanterweise

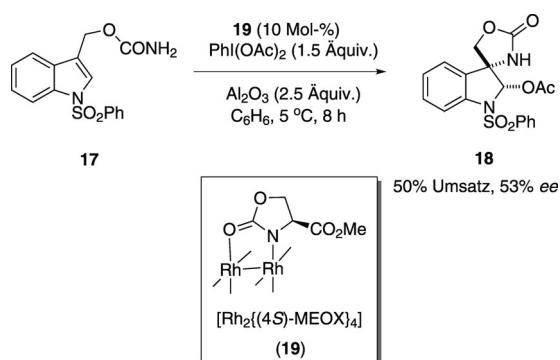


Schema 4. Enantioselektive oxidative Desaromatisierung von Phenolen mit chiralem Iodaren und *m*CPBA.^[16]

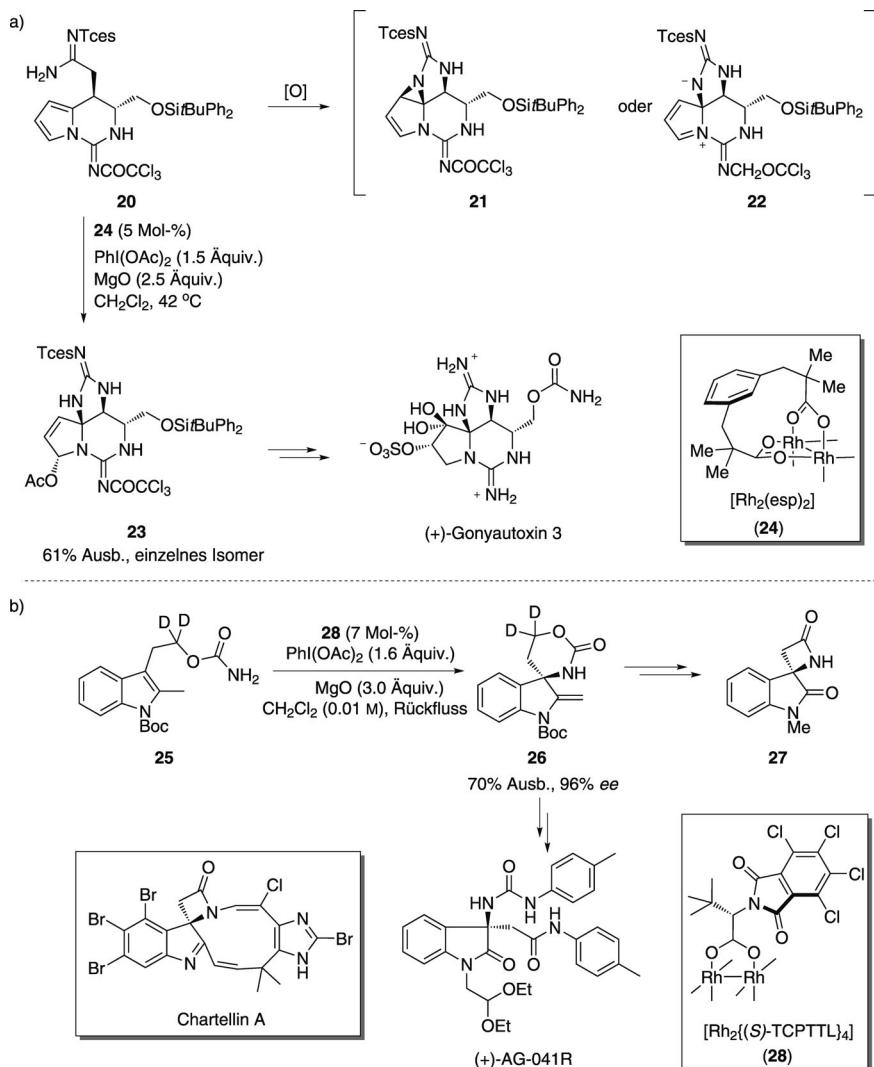
nahmen die Autoren an, dass der eigentliche Katalysator eine Iod(III)-Spezies sei, die *in situ* über die Oxidation von **15** mit *m*CPBA gebildet werde. Um ihre Hypothese zu stützen, wurde chirales Iodosylarendiacetat **16** synthetisiert und isoliert [Schema 4, Gl. (2)]. Ausgewählte Substrate wurden mit einer stöchiometrischen Menge an **16** getestet und lieferten erwartungsgemäß vergleichbare Grade an Enantioselektivität als experimentelle Belege für diese Hypothese [Schema 4, Gl. (3)].

2003 beschrieben Che et al. eine durch chirale Rh^{II,II}-Dimere katalysierte, enantioselektive Aziridinierung von Sulfonamiden und Carbamaten.^[17] Zum ersten Mal wurde die asymmetrische oxidative Desaromatisierung von Indol durch intramolekulare Aziridinierung von Indolcarbamat durchgeführt (Schema 5). Das Spiroindolin **18** wurde mit moderatem Umsatz und mäßiger Enantioselektivität (50% Umsatz, 53% ee) erhalten.

2008 schlügen Du Bois et al. die Synthese von (+)-Gonyautoxin 3^[18] mit Rh-katalysierter, oxidativer C-H-Aminierung als Schlüsselschritt vor.^[19] Wie in Schema 6a gezeigt, konnte mit **20** die Rh-katalysierte oxidative Desaromatisierung, basierend auf der Aminierung des Pyrrol-Kerns durch das Guanidin-Nitrenoid, entweder über ein Aziridin **21** oder über eine dipolare Spezies **22** ablaufen, die anschließend



Schema 5. Rh-katalysierte asymmetrische oxidative Desaromatisierung von Indol über intramolekulare Aziridinierung nach Che et al.^[17]



Schema 6. Rh-katalysierte stereoselektive Synthese von (+)-Gonyautoxin 3 und (+)-AG-041R durch intermolekulare oxidative Desaromatisierung von Indol nach Du Bois et al.^[18] bzw. Iwabuchi et al.^[20]

beide nach nucleophilem Angriff die gewünschte Verbindung lieferten. Tatsächlich funktionierte dieser Reaktionsweg sehr gut, und die für die Synthese von (+)-Gonyautoxin 3 sehr wichtige Zwischenstufe **23** wurde als einzelnes Isomer in 61 %

Ausbeute gebildet. 2009 beschrieben Iwabuchi et al. dann eine hoch enantioselektive, oxidative Desaromatisierung an 2-(*N*-Boc-2-alkylindol-3-yl)ethylcarbamaten auf Grundlage der Rhodium-katalysierten Nitrenoid-Chemie.^[20a] Wie in Schema 6b gezeigt, wurde **25** mit hervorragender Enantioselektivität effizient in **26** umgewandelt, was eine verlässliche Basis für die enantiokontrollierte Synthese des Spiro-β-lactam-Kerns **27** der Chartelline bot. Später wurde die gleiche Strategie zur enantioselektiven Synthese von (+)-AG-041R, einem potenten Gastrin/CCK-B-Rezeptorantagonist, angewendet.^[20b]

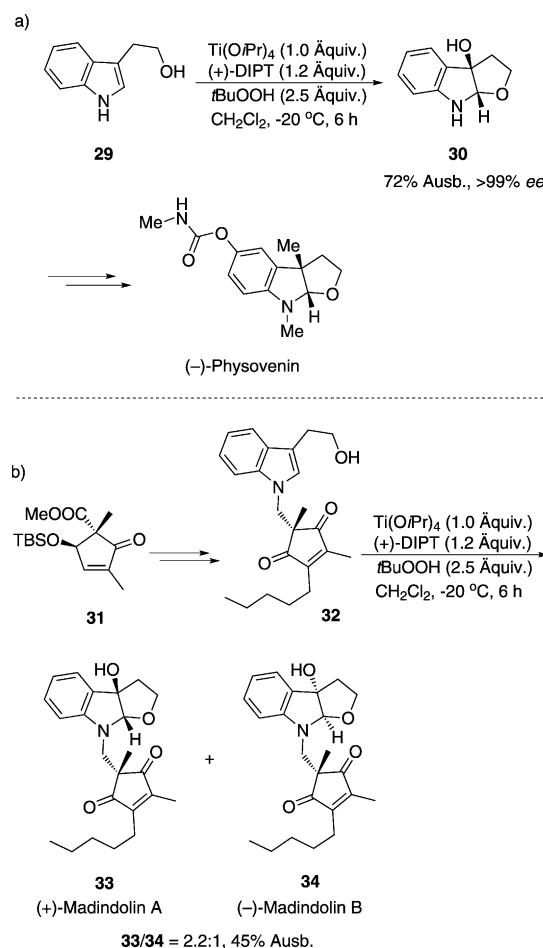
2000 gelang Ōmura et al. eine asymmetrische ringschließende Epoxidierung von Tryptophol (**29**).^[21] Unter asymmetrischen Epoxidierungsbedingungen nach Sharpless wurde in

guter Ausbeute hoch enantiomerenangereichertes Hydroxyfuroindolin **30** erhalten (Schema 7). Diese enantioselektive Synthesemethode wurde in der Totalsynthese von (+)-Madindolin A, (-)-Madindolin B und (-)-Physovenin – entweder als Startschritt oder in einem späten Schritt – genutzt.

Zur Totalsynthese von Azaphilonen entwickelten Porco et al. einen Ansatz, der die Cycloisomerisierung von *ortho*-Alkinylbenzaldehyden **35** zu 2-Benzopyrylium-Salzen **36** und nachfolgende Oxidation zu den 6*H*-Isochromen-Ringen **37** einschließt (Schema 8a).^[22a] Zunächst wurde der oxidative Desaromatisierungsschritt auf racemischem Wege mit IBX als Oxidationsmittel realisiert, sodass durch diese Oxidation und die anschließende reduzierende Aufarbeitung einige Azaphilone **37** in guter Ausbeute erhalten wurden. Interessanterweise führte eine andere häufig genutzte hypervaleente Iod-Verbindung, PIFA, zur Bildung von **38**. Leider scheiterte diese oxidative Desaromatisierungssequenz in enantioselektiver Hinsicht. Mit einem von $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ und (-)-Spartein abgeleiteten chiralen Komplex gelang den Autoren die asymmetrische oxidative Desaromatisierung von **35** zu enantiomerenangereichten Verbindungen **39**, die nach $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ -vermittelter Cycloisomerisierung in guter Ausbeute und mit ausgezeichneter Enantioselektivität die Azaphilone **37** ergaben (Schema 8b).^[22b] Der Kupfer-Komplex **40** galt als das wirkliche chirale Oxidationsmittel, und die Methode wurde als Schlüsselschritt in den Synthesen von (-)-Mitorubrin und verwandten chiralen Azaphilon-Naturstoffen wie (-)-Mitorubrinol, (-)-Mitorubrinol und (-)-Mitorubrinsäure eingesetzt.^[22c]

Die gleiche Strategie verwendeten Porco et al. zur Synthese von (+)-Sclerotiorin und (+)-8-*O*-Methylsclerotiorinamin.^[23] Da nur (-)-Spartein natürlich vorkommt, wurden unter Verwendung von **40** im oxidativen Desaromatisierungsschritt die Azaphilon-Produkte mit einem quartären (*R*)-Kohlenstoffzentrum gebildet. Dementsprechend konnten nur die Enantiomere

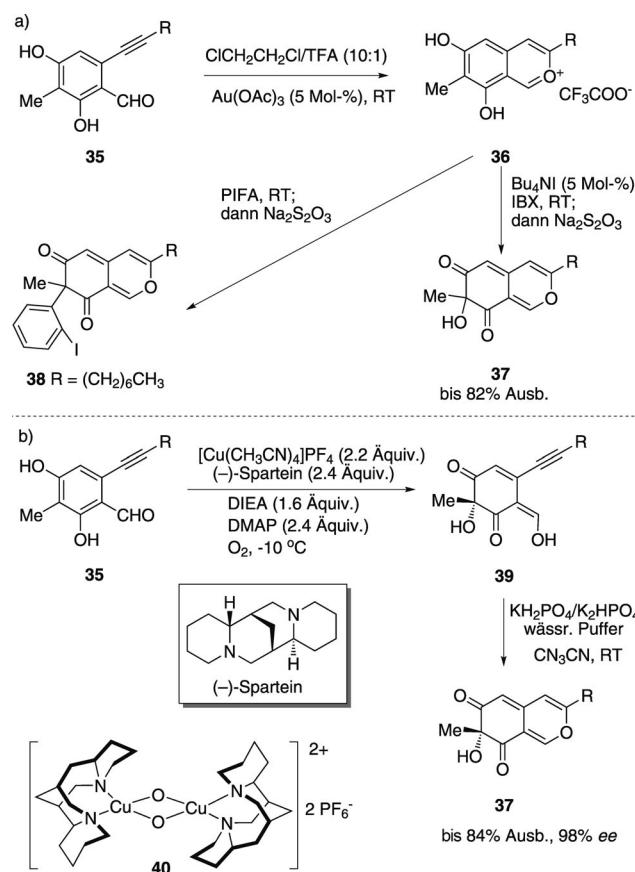
Desaromatisierungen



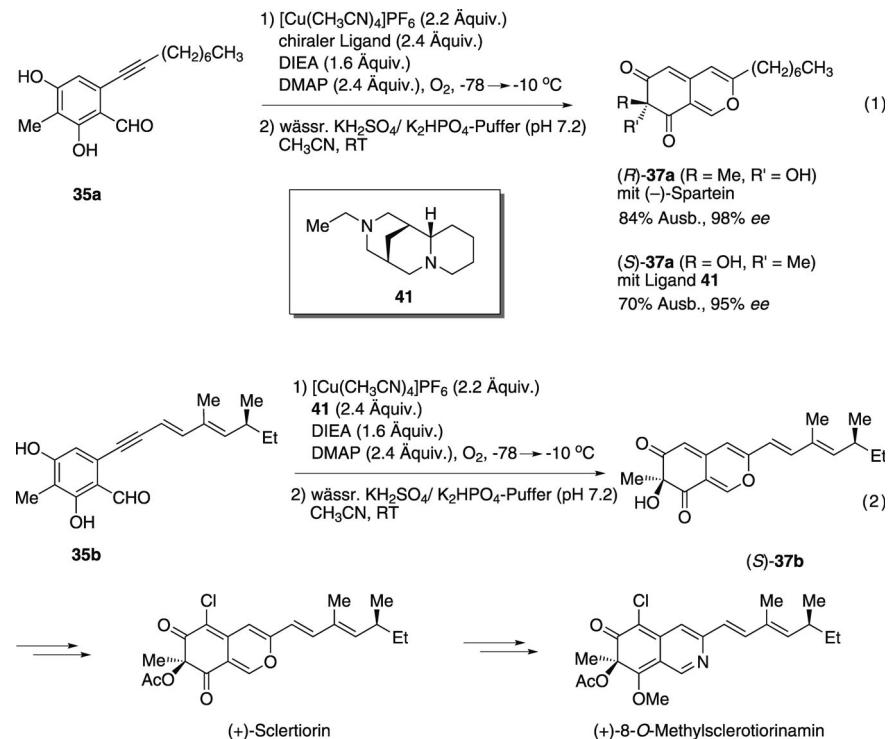
Schema 7. Oxidative Desaromatisierung von Tryptophol durch asymmetrische Sharpless-Epoxidierung und Ringschluss-Kaskadensequenz nach Ömura et al.^[21]

des in der Natur vorkommenden (+)-Sclerotiorin und (+)-8-O-Methylsclerotiorinamin erhalten werden. O'Brien et al. forschten intensiv an der Entwicklung von (+)-Spartein-Ersatzstoffen,^[24] die von Porco et al. zur enantioselektiven Synthese von (+)-Sclerotiorin und (+)-8-O-Methylsclerotiorinamin eingesetzt wurden. Verschiedene (+)-Spartein-Ersatzstoffe wurden nach Auswahl von **35a** als Modellsubstrat untersucht, und **41** erwies sich als optimaler Ligand, um ähnliche Ergebnisse wie mit (-)-Spartein zu erzielen [Schema 9, Gl. (1)]. Damit wurde unter optimierten Bedingungen mit dem vom (+)-Spartein-Ersatzstoff **41** abgeleiteten chiralen Cu^{II}-Oxidationsmittel enantiomerenreines (*S*)-**37b** gebildet. Dieses wurde anschließend in (+)-Sclerotiorin und (+)-8-O-Methylsclerotiorinamin überführt (Schema 9).

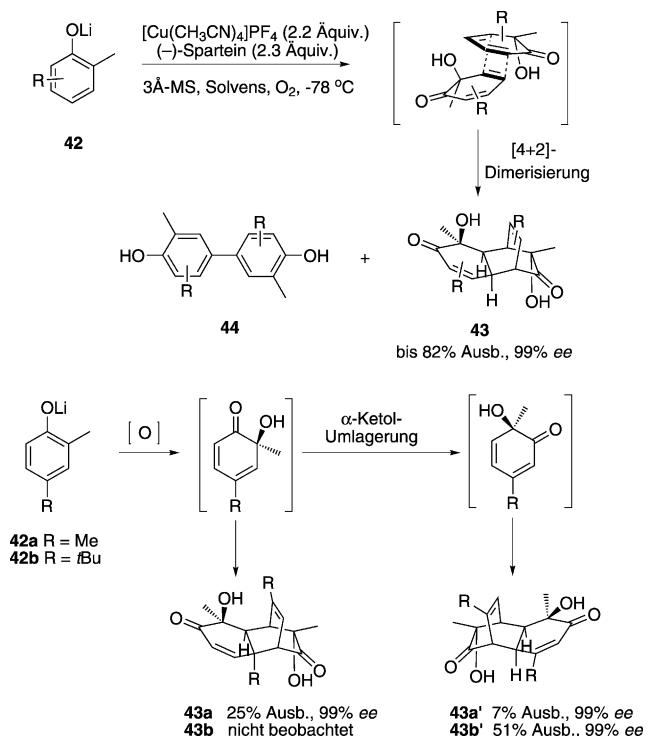
Porco et al. demonstrierten auch, dass der von [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ und (-)-Spartein abgeleitete Komplex **40** bei der enantioselektiven oxidativen Desaromatisierung von Phenolen und der nachfolgenden [4+2]-Dimerisierung als



Schema 8. Cu-vermittelte oxidative Desaromatisierung von Phenolen mit (+)-Spartein als chiralem Liganden nach Porco et al.^[22]



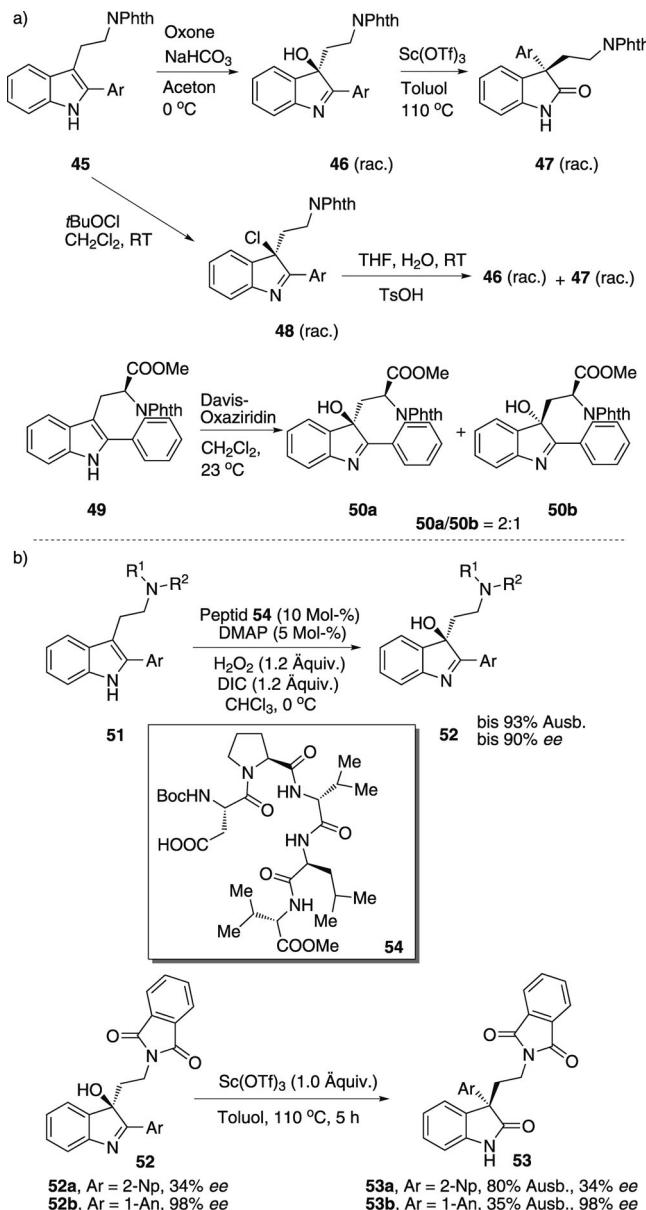
Schema 9. Cu-vermittelte oxidative Desaromatisierung von Phenolen mit (+)-Spartein-Surrogat als chiralem Liganden zur Totalsynthese von Azaphilonen nach Porco et al.^[23]



Schema 10. Cu-vermittelte enantioselektive oxidative Desaromatisierung von Phenolen mit Komplex **40** aus $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ und $(-)$ -Sparteine und nachfolgender [4+2]-Dimerisierung nach Porco et al.^[25]

effizientes chirales Oxidationsmittel wirkt.^[14,25] Wie in Schema 10 dargestellt, durchlief eine Reihe vorab gebildeter *ortho*-Methylolithiumphenolate **42** die oxidative Hydroxylierungs- und Homodimerisierungskaskade, wobei mit hoher Enantioselektivität die Bicyclo[2.2.2]octenone **43** gebildet wurden. Dabei konnten Biaryl-Nebenprodukte **44** entstehen, und bei 2,4-disubstituierten Phenolen wurde eine stereoselektive Ketol-Umlagerung beobachtet.

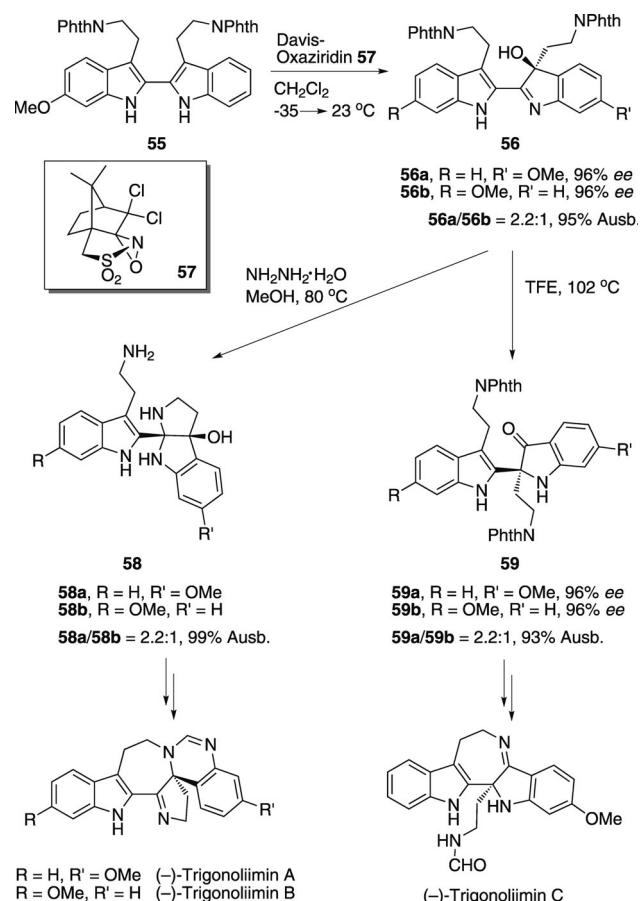
2008 beschrieben Movassaghi et al. die oxidative Desaromatisierung von 2-Aryltryptaminen mit anschließender Umlagerung zu Oxindolen mit quartärem C3-Atom und C3-Aryl-Gruppe.^[26] Wie in Schema 11a gezeigt, waren die 2-Aryl-3-hydroxyindolenine **46** bequem durch Oxidation von **45** mithilfe von Oxone zugänglich und konnten über nachfolgende Lewis-Säure-katalysierte Umlagerung effizient in die jeweiligen 3-Aryloxindole **47** überführt werden, die eine gemeinsame Substruktur mit verschiedenen natürlichen Alkaloiden aufweisen. Eine erste Untersuchung zu einer stereoselektiven Reaktionsführung war die Oxidation des chiralen Substrats **45** unter Bildung der Diastereomere **50a** und **50b** im Verhältnis 2:1. Die oxidative Desaromatisierung von **45** mithilfe von *i*BuOCl lieferte die 3-Chlorindolenine **48**, die zu einem Gemisch aus **46** und **47** hydrolysiert wurden. Bald darauf wurde dieses Verfahren in enantioselektiver Weise verwirklicht, nämlich durch die Verwendung von Aspartylpeptid-Katalysatoren durch Movassaghi, Miller et al.^[27] Strukturell unterschiedliche 2-Aryl-3-hydroxyindolenine **52** wurden mit moderater bis guter Enantioselektivität unter oxidativen Bedingungen mit dem chiralen Peptid **54** gewon-



Schema 11. Aspartylpeptid-katalysierte enantioselektive oxidative Desaromatisierung von Indolen nach Movassaghi, Miller et al.^[26,27]

nen. Die Indolenine **52** konnten – vermittelt durch $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ – unter vollständiger Erhaltung der Enantiomerenreinheit in die entsprechenden 3-Aryloxindole **53** umgewandelt werden.^[26,27]

Movassaghi und Han wendeten die Strategie der enantioselektiven oxidativen Desaromatisierung von Tryptaminen weiter auf die Totalsynthese der $(-)$ -Trigonoliimine A, B und C an.^[28] Wie in Schema 12 gezeigt, ergab die Reaktion von Bistryptamin **55** mit dem Davis-Oxaziridin **57** ein Gemisch aus **56a** und **56b** mit mäßiger Regio- und exzellerter Enantioselektivität. Die weitere Freisetzung zweier Aminogruppen im Gemisch aus **56a** und **56b** führte zu einem Gemisch aus **58a** und **58b** in exzellenten Ausbeuten unter Beibehaltung der Enantioselektivität. **58a** und **58b** konnten als Vorstufen von $(-)$ -Trigonoliimin A und $(-)$ -Trigonoliimin B fungieren. Erhitzen der Mischung aus **56a** und **56b** in Tri-

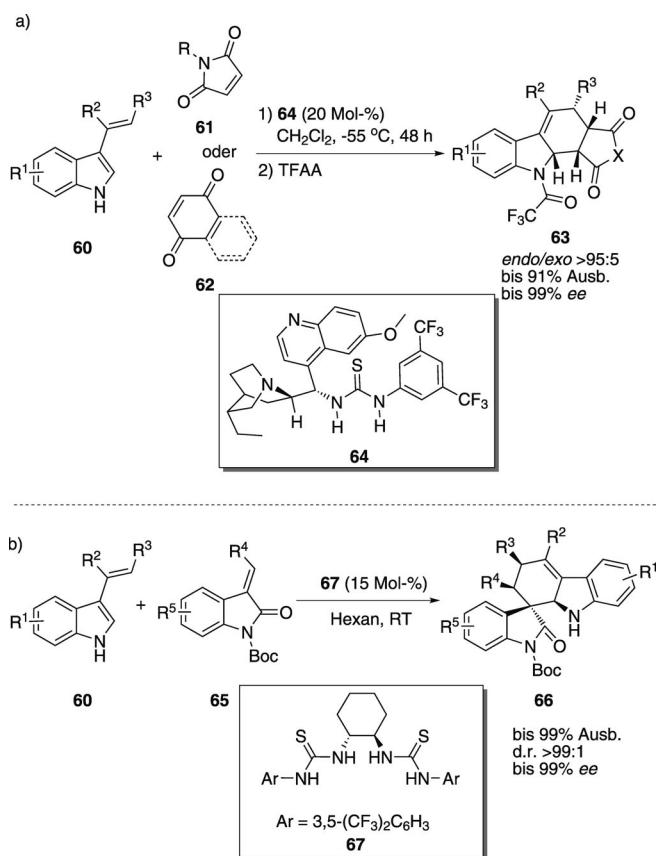


Schema 12. Oxidative Desaromatisierung von Tryptaminen zur Total-synthese von (-)-Trigonoliimin A–C nach Movassagh et al.^[28]

fluorethanol lieferte effizient ein Gemisch aus **59a** und **59b**, und die weitere Bearbeitung von **59a** führte schließlich zu (-)-Trigonoliimin C.

3. Desaromatisierung durch Diels-Alder- und verwandte Reaktionen

Die 1959 von Noland et al. eingeführten Diels-Alder-Reaktionen unter Beteiligung von Vinylindolen sind eine sehr nützliche Strategie zur Desaromatisierung von Indolen für den Aufbau von Carbazol-Gerüsten.^[29a] Lange Zeit beschränkten sich die Fortschritte auf diesem Gebiet auf nichtenantioselektive Reaktionen.^[29,30] 2008 entwickelten Bernardi, Ricci et al. die erste katalytische asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von 3-Vinylindolen.^[31a] Die Verwendung des difunktionellen Organokatalysators **64** ermöglichte die Desaromatisierung der 3-Vinylindole **60** über einen Diels-Alder-Reaktionsweg mit verschiedenen Dienophilen wie **61** oder **62**, um die enantiomerenangereicherten Carbazol-Derivate **63** zu synthetisieren (Schema 13a). Kürzlich beschrieben Barbas et al. eine hoch effiziente Bis(thioharnstoff)-katalysierte, asymmetrische Diels-Alder-Reaktion der 3-Vinylindole **60** und Methylenindolinone **65**.^[31b] Die Carbazolspirooxindol-Derivate **66**, die mehrere chirale Zentren enthalten, wurden in beinahe quantitativer Ausbeute mit hoher

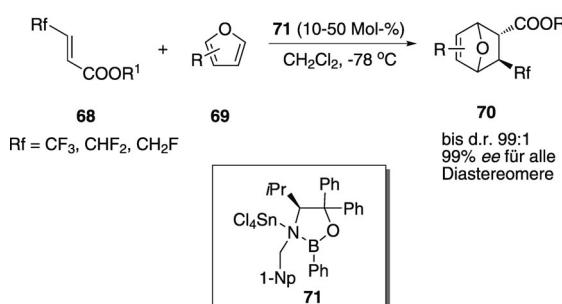


Schema 13. Organokatalytische enantioselektive Desaromatisierung von Indolen durch Diels-Alder-Reaktion von 3-Vinylindolen nach Ricci et al.^[31a] und Barbas et al.^[31b]

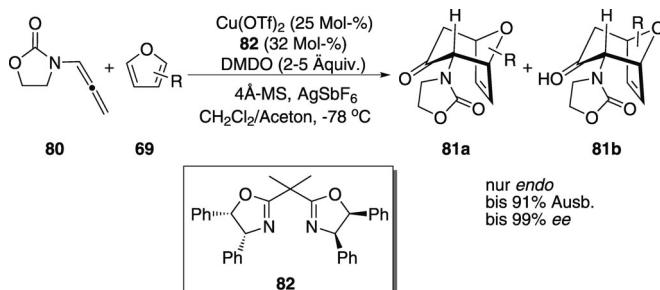
Stereoselektivität durch Desaromatisierung von Vinylindolen gebildet (Schema 13b).

Auch Diels-Alder-Reaktionen mit Furanen sind ein wichtiger Reaktionsweg zum Aufbau Sauerstoff-haltiger Heterocyclen, der die Vorteile der Desaromatisierungsstrategie nutzt. Erst vor kurzem beschrieben Shibatomi et al. eine hoch enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von β -Fluoromethylacrylaten **68** mit Furanen **69**.^[32] Diese Desaromatisierung von Furanen erfolgte in Gegenwart eines durch Lewis-Säuren aktivierten, chiralen Oxazaborolidin-Katalysators **71**, der von Yamamoto et al. entwickelt wurde und sich als hoch effizient in der asymmetrischen Diels-Alder-Reaktion erwies.^[33] Die resultierenden fluormethylierten Cyclohexene **70**, eingeschlossen Trifluormethyl-, Difluormethyl- und Monofluormethylcyclohexene, entstanden als nahezu reine Enantiomere (Schema 14).

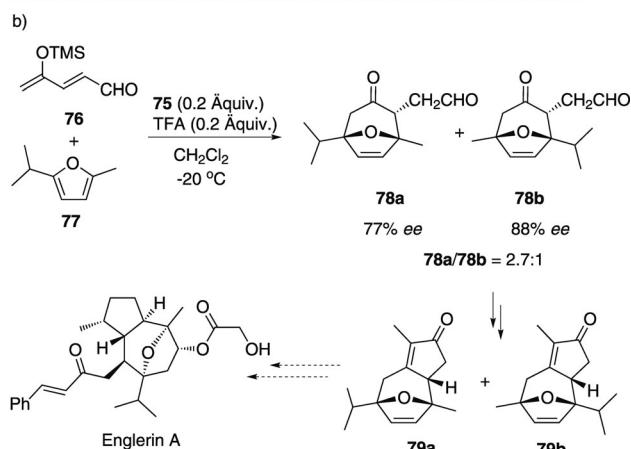
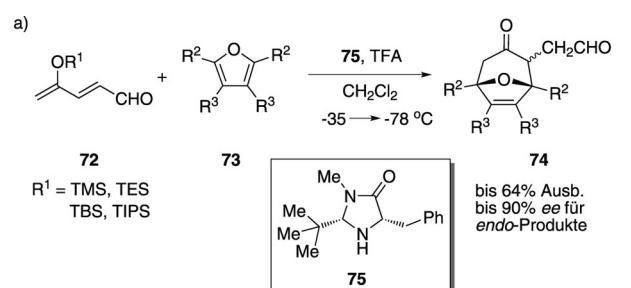
Weitere Desaromatisierungen über Cycloadditionen haben ebenfalls große Fortschritte gemacht. 2003 entwickelten Harmata et al. eine asymmetrische organokatalytische [4+3]-Cycloaddition über die Desaromatisierung von Furanen.^[34] Bei Verwendung des MacMillan-Katalysators **75** reagierten Silyloxpentadienale **72** mit den Furanen **73** und ergaben **74** hoch enantioselektiv (Schema 15a). Kürzlich wurde diese effiziente Desaromatisierungsvorschrift von Sun, Lin et al. angewendet, um den Kern von Englerin A aufzubauen (Schema 15b).^[35]



Schema 14. Lewis-Säure-aktivierte chirale Oxazaborolidin-katalysierte enantioselektive Desaromatisierung von Furanen über Diels-Alder-Reaktion nach Shibatomi et al.^[32]



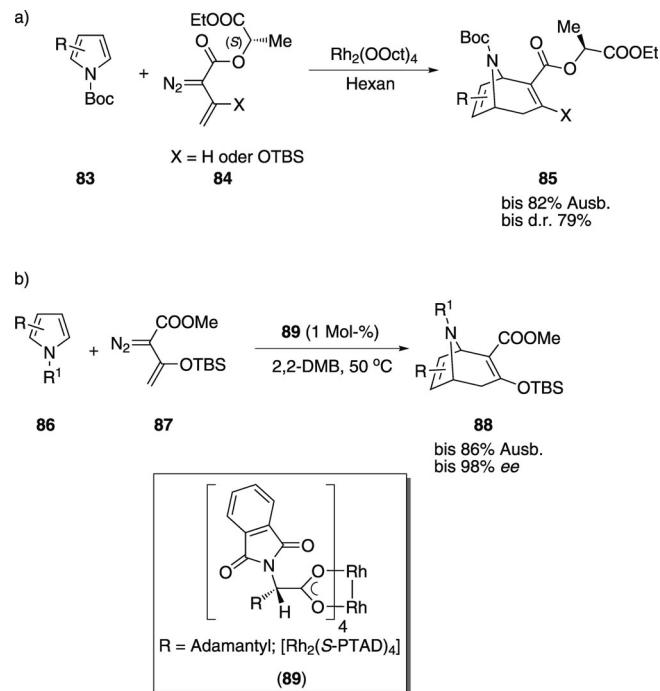
Schema 16. Stickstoff-stabilisierte Oxyallyl-Kationen-beteiligte [4+3]-Cycloaddition nach Huang und Hsung.^[37]



Schema 15. Organokatalytische enantioselektive Desaromatisierung von Furanen über [4+3]-Cycloaddition nach Harmata et al.^[34, 35]

Hsung und Mitarbeiter entwickelten stereoselektive [4+3]-Cycloadditionen, die unter Beteiligung Stickstoff-stabilisierter Oxyallyl-Kationen ablaufen, wobei verschiedene aromatische Ringsysteme wie Furane und Pyrrole als Diene fungieren konnten.^[36] Diese typischen Lewis-Säure-vermittelten Umwandlungen boten eine weitere vielversprechende Methode für Desaromatisierungen. 2005 beschrieben Huang und Hsung eine hoch enantioselektive [4+3]-Cycloaddition von Stickstoff-stabilisierten Oxyallyl-Kationen, abgeleitet von Allenamiden, die durch chirale Cu^{II}-Komplexe katalysiert wird.^[37] Wie Schema 16 zeigt, verlief die asymmetrische Desaromatisierung der substituierten Furane **69** problemlos, sodass ausschließlich *endo*-Produkte in zufriedenstellender Ausbeute und Enantioselektivität isoliert wurden.

2007 beschrieben Davies et al. eine Rh-katalysierte asymmetrische Desaromatisierung von Pyrrolen über eine [4+3]-Cycloaddition, um enantiomerenangereicherte Tropan-Derivate herzustellen.^[38a] In einer früheren Arbeit von Davies et al. war der asymmetrische Ansatz dieser Umwandlung durch Verwendung eines chiralen Auxiliars am Vinylcarbenoid **84** ermöglicht worden und hatte das gewünschte Produkt **85** mit guter Diastereoselektivität geliefert (Schema 17a).^[38b] Mit dem chiralen Rh^{II}-Prolinat-Katalysator konnte **85** jedoch nur mit mäßiger Enantioselektivität syn-

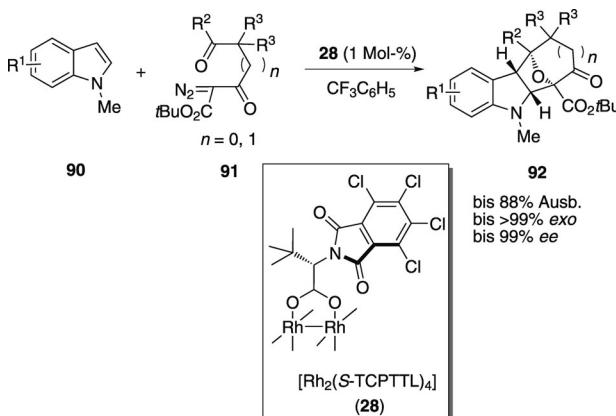


Schema 17. Asymmetrische Desaromatisierung von Pyrrolen durch Rh-katalysierte [4+3]-Cycloaddition nach Davies et al.^[38]

thetisiert werden (bis zu 51 % ee). Mit $[\text{Rh}_2(S\text{-PTAD})_4]$ als Katalysator konnten hingegen kürzlich durch asymmetrische Desaromatisierung der geschützten Pyrrole **86** die Tropan-Derivate **88** mit hoher Enantioselektivität in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 17b).

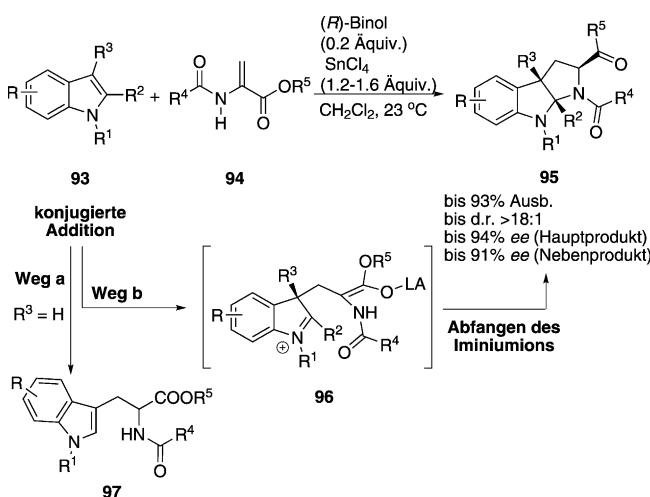
Vor kurzem beschrieben Hashimoto et al. die erste durch chirale Dirhodiumcarboxylate katalysierte enantioselektive

Desaromatisierung von Indolen über intermolekulare Cycloaddition mit Diazodiketoester-abgeleiteten Carbonyl-Yilden.^[39] Wie in Schema 18 gezeigt, wurden mit **28** als Katalysator kondensierte Indoline **92** mit sechs- oder siebengliedrigem Ring mit exzellenter Enantioselektivität und Diastereoselektivität erhalten.



Schema 18. Chirale Dirhodiumcarboxylat-katalysierte enantioselektive Desaromatisierung von Indolen nach Hashimoto et al.^[39]

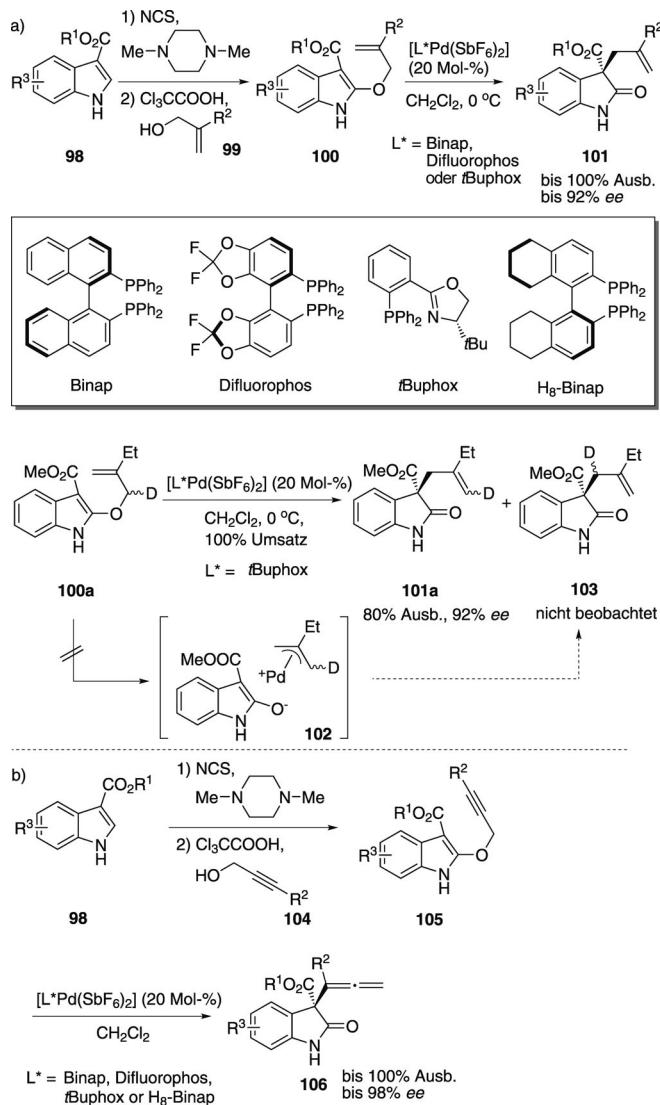
2010 entwickelten Reisman et al. eine enantioselektive Desaromatisierung 3-substituierter Indole, um über eine formale [3+2]-Cycloaddition Pyrroloindoline zu bilden.^[40] Ein früherer Beitrag von Piersanti et al. hatte gezeigt, dass Lewis-Säuren die konjugierte Addition von 3-unsubstituierten Indolen (**93**, mit $R^3 = H$) an 2-Amidoacrylate **94**, die früher für schwache Elektrophile gehalten worden waren, hoch effizient vermitteln (Schema 19, Weg a).^[41] Auf Grundlage dieses Befundes schlugen Reisman et al. vor, dass 3-substituierte Indole **93** an der Konjugation mit **94** mitwirken könnten, um die Iminium-Ionen **96** zu erhalten, die im Anschluss vom intramolekularen Amidrest unter Bildung von Pyrrolindolinen **95** abgefangen werden könnten. Die optimalen Bedingungen für diese Desaromatisierungssequenz ergaben sich bei Ver-



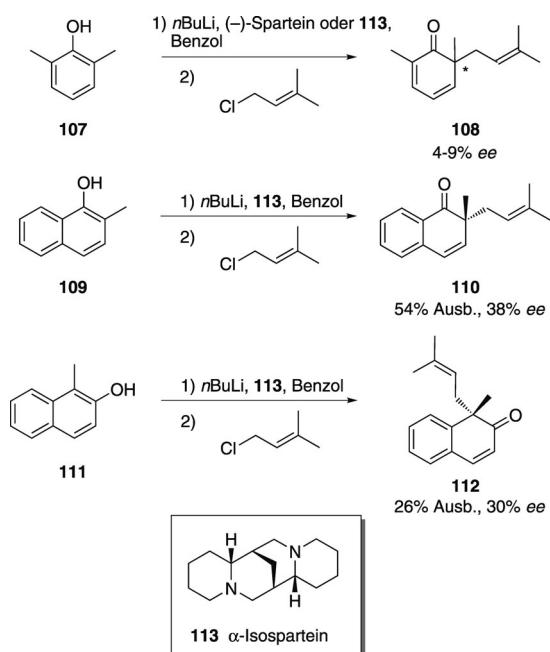
Schema 19. Durch chirale Lewis-Säuren katalysierte enantioselektive Desaromatisierung von Indolen über eine formale [3+2]-Cycloaddition nach Reisman et al.^[40, 41]

wendung von (*R*)-Binol als chiralem Katalysator und stöchiometrischer Menge an SnCl_4 , sodass die funktionalisierten Pyrroloindoline **95** mit exzellenter Enantioselektivität gebildet wurden.

2008 beschrieben Kozlowski et al. einen interessanten Desaromatisierungsweg ausgehend von Indolen über eine katalytische, enantioselektive Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung.^[42a] Indol enthaltende 2-Aminoallylvinylether **100** wurden synthetisiert, wodurch nachgewiesen wurde, dass verschiedene wasserstoffbindende Katalysatoren sowie Lewis-Säuren die erwünschte [3,3']-sigmatrope Umlagerung effizient katalysieren. Die chiralen Komplexe, die aus $\text{Pd}(\text{SbF}_6)_2$ und Bisphosphan-Liganden (Binap oder Difluorophos) oder Phosphanyloxazolin-Liganden (*t*Buphox) gebildet wurden, erwiesen sich als optimale chirale Lewis-Säure-Katalysatoren, um die präparativ nützlichen Oxindole **101** mit einem quartären stereogenen Zentrum mit hoher Enantioselektivität bereitzustellen (Schema 20a). Das Fehlen von **103** im Rahmen eines Deuterium-Markierungsexperiments



Schema 20. Pd-katalysierte enantioselektive Desaromatisierung von Indolen durch Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung nach Kozlowski et al.^[42]



Schema 21. Stereoselektive alkylierende Desaromatisierung von Phenolen und Naphtholen in Gegenwart einer chiralen Base nach Fráter et al.^[43]

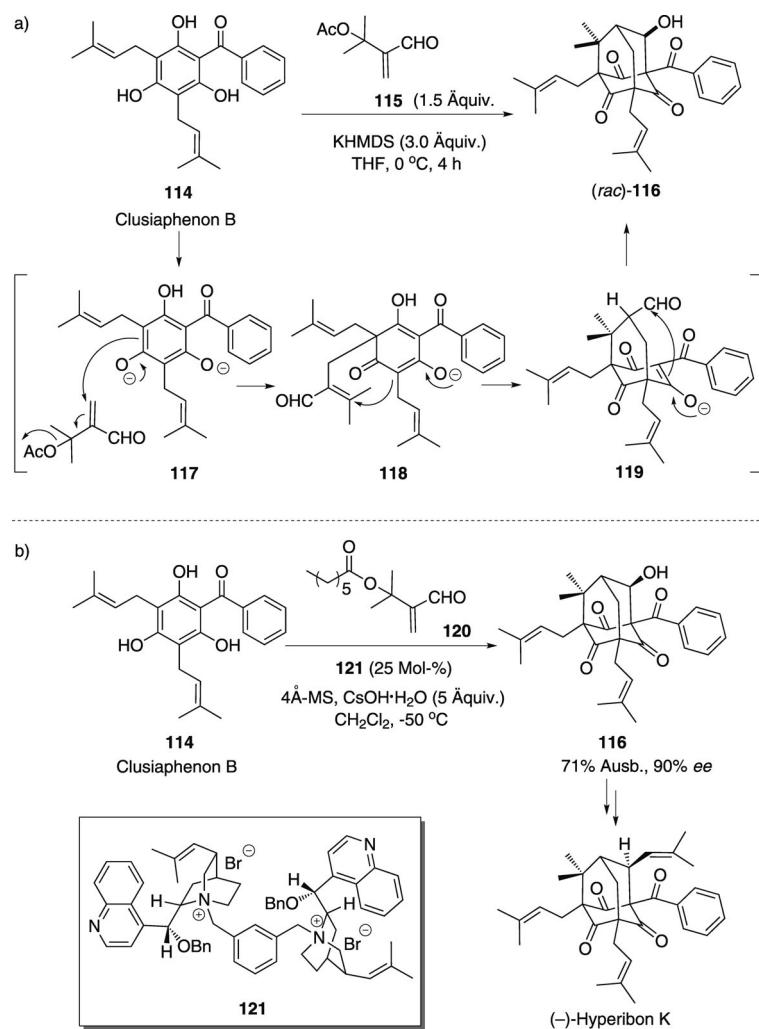
schloss die Möglichkeit eines Mechanismus über eine Bildung und Addition einer Pd^{II} - π -Allyl-Kation-Spezies aus. Kürzlich entwickelten die Autoren diesen Desaromatisierungsansatz über eine katalytische enantioselektive Saucy-Marbet-Claisen-Umlagerung weiter.^[42b] Wie in Schema 20b gezeigt, wurden Propargyl-substituierte Indole **105** in hoher Ausbeute und Enantioselektivität in die Allenyl-Produkte **106** umgewandelt.

4. Alkylierende Desaromatisierungen

Als elektronenreiche aromatische Ringe gehen *ortho*-substituierte Phenole und Naphthole sehr leicht Alkylierungen mit Elektrophilen unter Bildung präparativ wichtiger substituierter Cyclohexadienone bzw. Naphthalinone ein. Racemische Varianten dieser Desaromatisierung sind vollständig ausgearbeitet und werden allgemein in der Synthese verwendet. 2006 beschrieben Fráter et al. eine stereoselektive alkylierende Desaromatisierung von Phenolen und Naphtholen in Gegenwart einer chiralen Base.^[43] Wie in Schema 21 gezeigt, erfolgte C-Alkylierung von Phenol **107** sowie der Naphthole **109** und **111** bei Verwendung von chiralen Liganden und *n*BuLi. Obwohl die chiralen Reagentien, die aus (–)-Spartein (oder α -Isospartein (**113**)) und *n*BuLi erhalten wurden, lediglich zu niedrigen bis mitt-

leren Enantioselektivitäten führten, inspirierte diese Strategie zweifellos die weitere Entwicklung.

Im Zusammenhang mit den Arbeiten zur Totalsynthese polyprenylierter Acylphloroglucinole entwickelten Porco et al. elegante alkylierende Desaromatisierungs-Anellierungs-Prozesse, um diese polycyclischen Naturstoffe aufzubauen.^[44] Kürzlich wurde mit einem von Cinchona-Alkaloiden abgeleiteten chiralen Phasentransferkatalysator die Tandem-Michael-Addition/Eliminierung/Michael-Addition/Aldolreaktions-Sequenz (Schema 22a)^[44a] auf enantioselektive Weise verwirklicht (Schema 22b).^[45] Mit fünf Äquivalenten der Base und dem chiralen Phasentransferkatalysator **121** liefen die alkylierende Desaromatisierung und die folgenden intramolekularen Umwandlungen reibungslos ab. Das entsprechende Adamantan **116** wurde auf sehr kurzem und effizientem Weg (71% Ausbeute, 90% ee) synthetisiert. Adamantan **116** wurde weiter umgesetzt, um die Totalsynthese von (–)-Hyperion K zu vervollständigen.



Schema 22. Organokatalytische enantioselektive Desaromatisierung von Phenolen über eine alkylierende Desaromatisierungs-Anellierungs-Sequenz nach Porco et al.^[44,45]

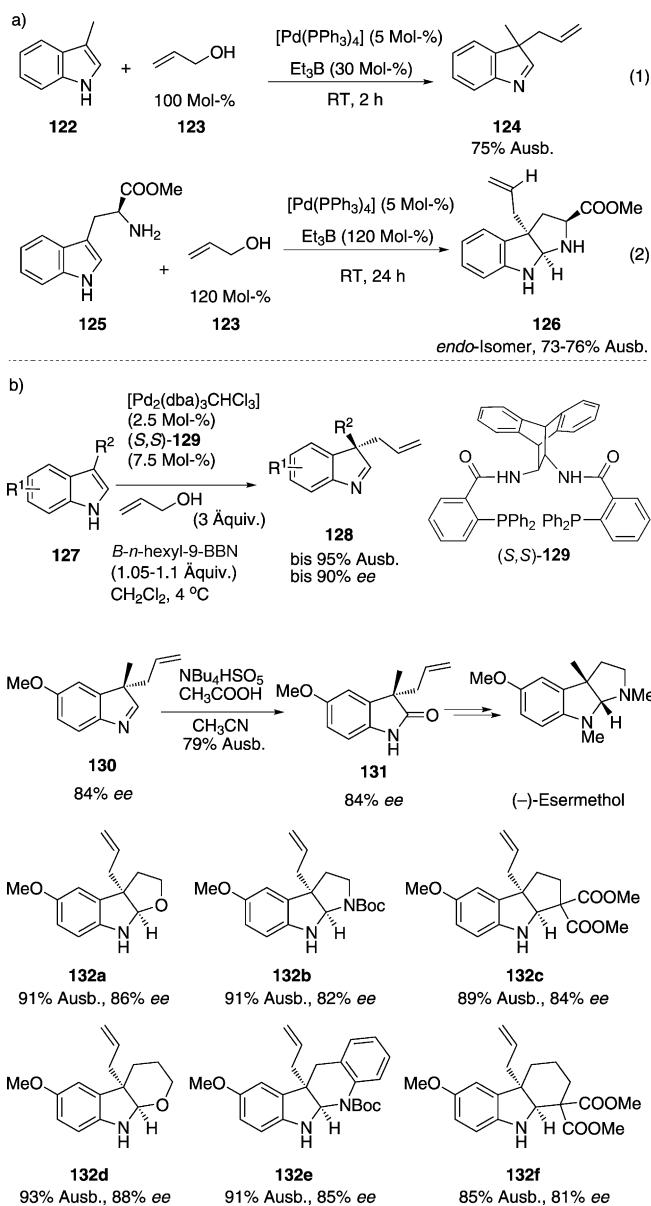
5. Übergangsmetall-katalysierte Desaromatisierungen

2005 beschrieben Tamura et al. die hoch selektive C3-Allylierung von Indolen mit Allylalkoholen in Gegenwart von Et_3B durch Palladium-Katalyse.^[46,47] Wenn 3-Methylinadol (122) mit Allylalkohol in Gegenwart von Et_3B umgesetzt wurde, ergab die C3-Allylierung das Desaromatisierungsprodukt 124 mit einem quartären Kohlenstoffzentrum [Schema 23a, Gl. (1)]. Eine effiziente asymmetrische Synthese auf Basis eines chiralen Auxiliars wurde entwickelt, um die Allylierung von L-Tryptophanmethylester 125 durchzuführen. 126 wurde als einzelnes *endo*-Diastereomer in 73–76% Ausbeute über eine Kaskade aus desaromatisierender Allylierung und alkylierender Aminierung gewonnen [Sche-

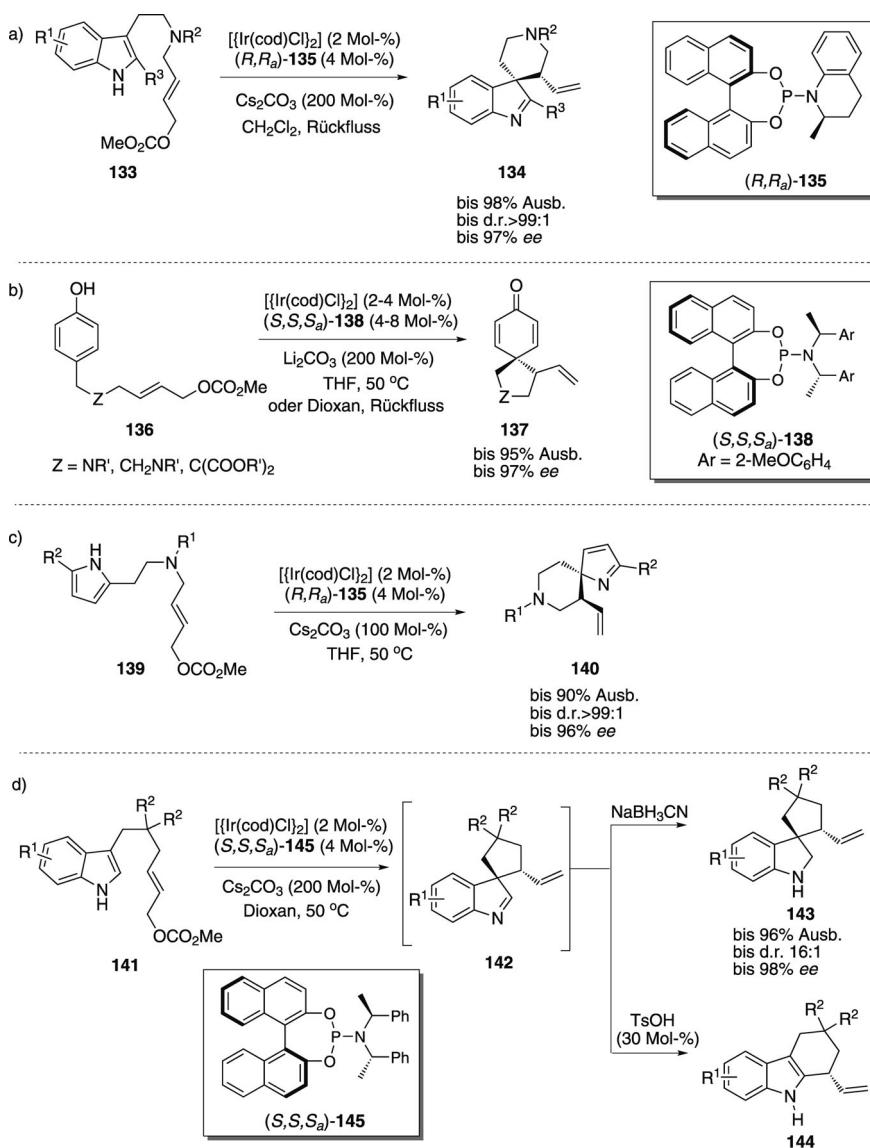
ma 23a, Gl. (2)]. Kurz darauf untersuchten Trost und Quancard die katalytische enantioselektive Version der oben beschriebenen C3-desaromatisierenden Allylierung 3-substituierter Indole.^[48] Da angenommen wurde, dass diese Pd-katalysierte Umwandlung über eine π -Allylpalladium-Zwischenstufe abläuft, verwendeten die Autoren den chiralen Anthracen-abgeleiteten Liganden 129^[49] mit *B-n*-Hexyl-9-BBN für die enantioselektive Bildung eines quartären Zentrums an der C-3-Position der Indole. Die asymmetrische Synthese der 3,3-disubstituierten Indolene 128 mit bis zu 90% ee wurde durch Verwendung der elektronenreichen Indole 127 erreicht. Eine Vorschrift zur Oxidation von Indolenin 130 zu Oxindol 131 führte zu einer formalen Synthese von (–)-Esermethol (Schema 23b). Indolsubstrate mit Nucleophilrest konnten durch Addition an das Imin cyclisieren, wobei die entsprechenden Indoline 132a–132f in ausgezeichnetener Ausbeute entstanden. Die hier erhaltenen *cis*-5,5- oder *cis*-5,6-kondensierten heterocyclischen Ringe werden häufig in Naturstoffen gefunden.

Durch diese Pionierarbeiten angeregt,^[47,48,50] berichteten You et al. 2010 über die erste intramolekulare asymmetrische Desaromatisierung von Indolen über eine Ir-katalysierte allylische Alkylierung.^[51a,52] Mit dem Phosphoramidit-Liganden 135 ergab die Ir-katalysierte intramolekulare C3-allylische Alkylierung der Indole 133 die hoch enantiomerenreichenen Spiroindolenin-Derivate 134. Diese Reaktion bietet einen einfachen Zugang zu chiralen Spiroverbindungen aus leicht verfügbaren Substraten sowie die Bildung zweier benachbarter chiraler Zentren (Schema 24a). Später gelang den Autoren die Ir-katalysierte intramolekulare asymmetrische allylische Desaromatisierung von Phenolen.^[51b] Ausgehend von den *para*-substituierten Phenolen 136 wurden fünf- oder sechsgliedrige Spirocyclohexadienon-Derivate 137 in hervorragender Ausbeute und Enantioselektivität erhalten (Schema 24b). Jüngst erkannten You et al., dass die Ir-katalysierte allylische Desaromatisierung auch auf Pyrrole anwendbar ist.^[51c] Auch wenn die allylische Alkylierung von Pyrrolen hinsichtlich der Regio- und Enantioselektivität schwieriger war als bei Indolen, lieferte die allylische Desaromatisierung der Pyrrole 139 mit einem von $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und Ligand 135 abgeleiteten Katalysator die bicyclischen Spiro-2H-pyrrole 140 in sehr guten Ausbeuten sowie Diastereo- und Enantioselektivitäten (Schema 24c). You et al. konnten auch die Spirocyclopantan-1,3'-indole 143 über eine Ir-katalysierte allylische Desaromatisierung und In-situ-Reduktion mit NaBH_3CN enantioselektiv ausgehend von 141 synthetisieren. Die Autoren fanden, dass 142 eine stereospezifische Migration bei Zugabe von TsOH durchläuft, wobei die entsprechenden 2,3,4,9-Tetrahydro-1H-carbazole 144 gebildet werden, und schlugen einen nichtklassischen carbokationischen Übergangszustand für diese Reaktion vor (Schema 24d).^[51d]

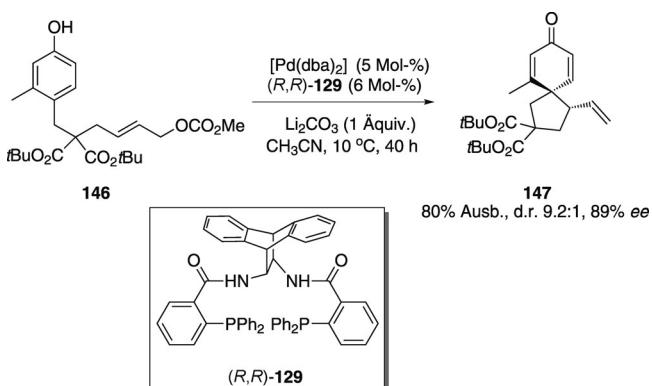
2010 führten Hamada und Mitarbeiter die intramolekulare Desaromatisierung von Phenolen über eine Pd-katalysierte allylische Alkylierung durch.^[53a] Diese Arbeit nutzte die gut ausgearbeitete Pd-katalysierte allylische Substitution für den Desaromatisierungsvorgang im Phenol-System, was Spirocyclohexadienone in guten Ausbeuten und Diastereo- selektivitäten ergab. Die Autoren präsentierten auch ein



Schema 23. C3-desaromatisierende Allylierung von 3-substituierten Indolen nach Tamura^[46,47] et al. sowie Trost und Quancard.^[48,49]



Schema 24. Ir-katalysierte asymmetrische allylische Desaromatisierung von Indolen, Phenolen und Pyrrolen nach You et al.^[51]



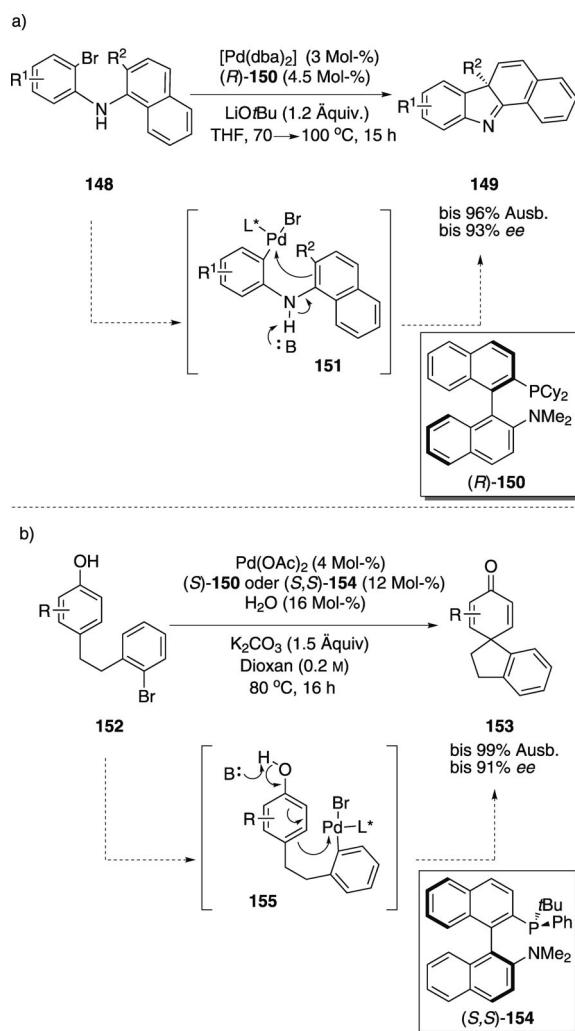
Schema 25. Pd-katalysierte enantioselektive Desaromatisierung von Phenolen über eine allylische ipso-Friedel-Crafts-Alkylierung nach Hamada et al.^[53]

asymmetrisches Beispiel in Gegenwart des chiralen Liganden (*R,R*)-129 (Schema 25). Vor kurzem wendeten die Autoren diese Vorschrift auch zur enantioselektiven Desaromatisierung von Naphtholderivaten an.^[53b]

2009 beschrieben Buchwald et al. eine intramolekulare enantioselektive Pd-katalysierte Desaromatisierung von Naphthalin-Derivaten.^[54a,55] Die Autoren erwarteten, dass die Deprotonierung der Aniline **148** die Elektronendichte im Naphthalinrest erhöhen sollte, die anschließend am intramolekularen nucleophilen Angriff auf die aromatischen Pd^{II}-Spezies **151** mitwirken würde, um **149** zu erhalten (Schema 26a). Diese Idee funktionierte sehr gut in Gegenwart des chiralen Phosphans (*R*)-150, und die Benzo-carbazole **149** entstanden in hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Kürzlich verwirklichten Buchwald et al. die Pd-katalysierte arylierende Desaromatisierung von Phenolen, um Spirocyclohexadienon-Produkte in guten bis sehr guten Ausbeuten zu synthetisieren.^[54b] Vorstudien zur enantioselektiven Kontrolle zeigten, dass die Bildung von **153** mit einem nur aus Kohlenstoff bestehenden, spirocyclischen quartären Zentrum mit hoher Enantioselektivität (bis zu 91% ee; Schema 26b) erreicht werden konnte.

6. Asymmetrische Desaromatisierungs-Kaskadensequenzen

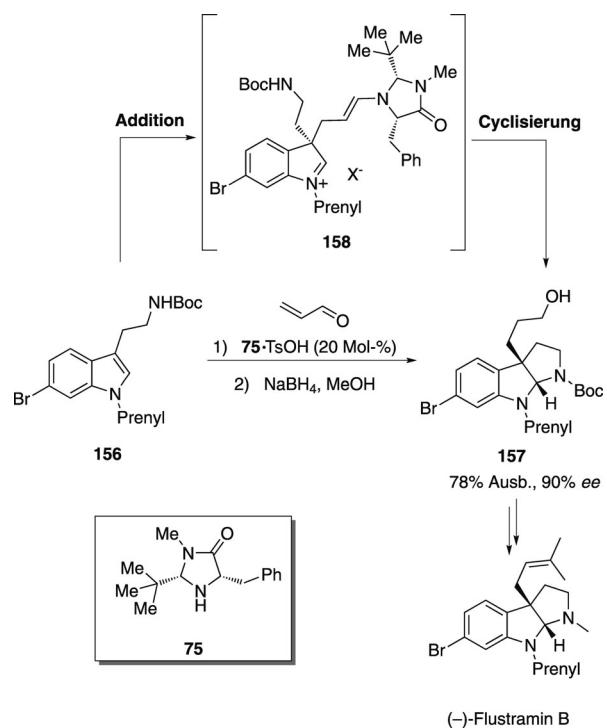
In diesem Abschnitt werden Kaskadensequenzen mit einer asymmetrischen Desaromatisierung im Schlusselsschritt vorgestellt. In der eleganten Totalsynthese von (–)-Flustramin B führten MacMillan et al. die Strategie der Desaromatisierung von Tryptamin und des Abfangens des entsprechenden Indolenins durch Amin-Addition ein.^[56,57] Wie in Schema 27 gezeigt, wurde eine Desaromatisierungs-Cyclisierungs-Kaskadensequenz mit der Michael-Addition des geschützten Tryptamins **156** an das chirale Imidazolidinon-aktivierte Acrolein eingeleitet, um das vermutete Imidinium-Zwischenprodukt **158** zu erhalten, das durch Cyclisierung über die intramolekulare Addition eines Amins mit nachfolgender Reduktion des Aldehyds das Pyrroloindolin **157** mit 90% ee ergab. Mithilfe dieser Methode wurde (–)-Flustramin B mit hoher Effizienz aus **157** synthetisiert. Inzwischen haben die Autoren auch gezeigt, dass sich diese chirale, durch sekundäre Amine katalysierte enantioselektive



Schema 26. Pd-katalysierte enantioselektive arylierende Desaromatisierung von Naphthalinen und Phenolen nach Buchwald et al.^[54]

Umwandlung auf viele andere Tryptamine und α,β -ungesättigte Aldehyde anwenden lässt.

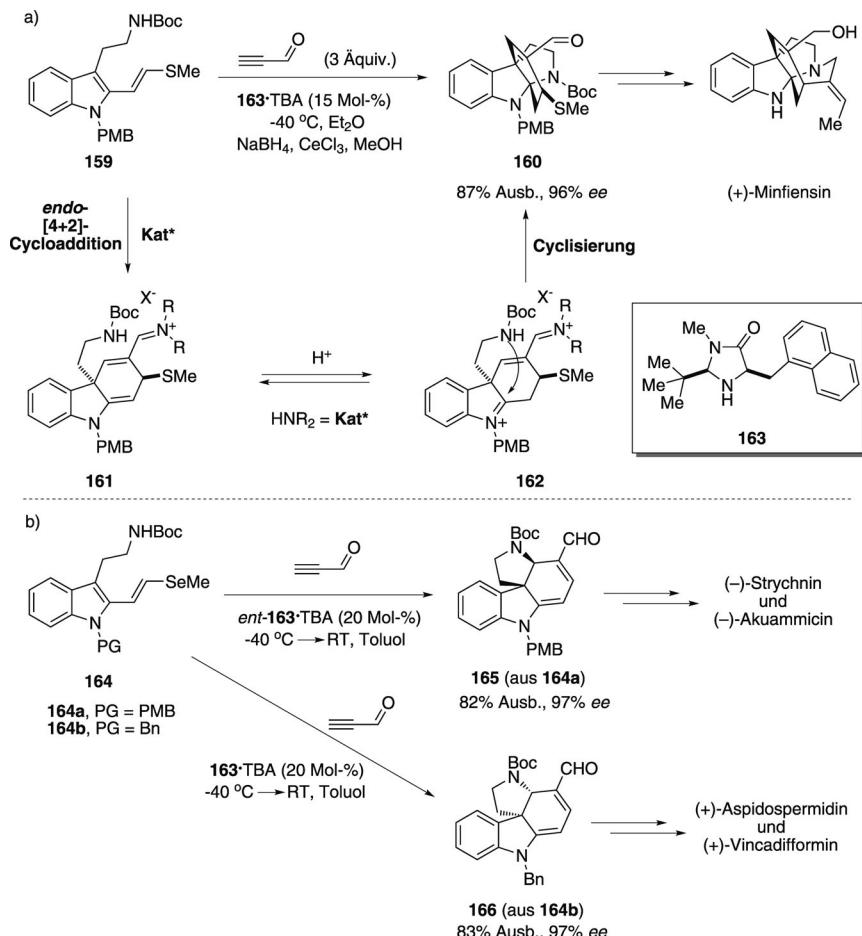
2009 entwickelten MacMillan et al. im Rahmen ihrer Totalsynthese von (+)-Minfiensin eine enantioselektive Kaskadensequenz aus Diels-Alder-Reaktion und Amincyclisierung, die durch chirale sekundäre Amine katalysiert wurde, um ein tetracyclisches Carbazolgerüst aus Propinal und einem Tryptamin-Derivat aufzubauen (Schema 28a).^[58a,59] Die Desaromatisierung von 2-Vinyltryptamin **159** erfolgte durch eine asymmetrische *endo*-selektive [4+2]-Reaktion mit Propinal unter Bildung des tricyclischen Enamins **161**, das spontan zum entsprechenden Iminium-Ion **162** isomerisiert wurde, um eine weitere Amincyclisierung zu durchlaufen. Erstaunlicherweise wurde die gesamte Sequenz durch ein einziges chirales sekundäres Amin **163** – assoziiert mit TBA – katalysiert, und das gebildete tetracyclische Pyrroloindolin **160** wurde mit ausgezeichneter Enantioselektivität bei befriedigender Ausbeute erhalten (87% Ausbeute, 96% ee). Diese elegante Umwandlung fungierte als hoch effizienter Schlüsselschritt in der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Minfiensin. Mit der gemeinsamen Synthese von sechs wohlbekannten Alkaloid-Naturstoffen bewies die



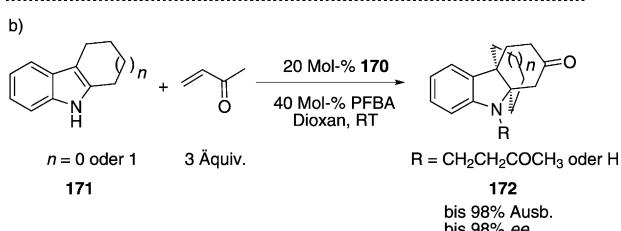
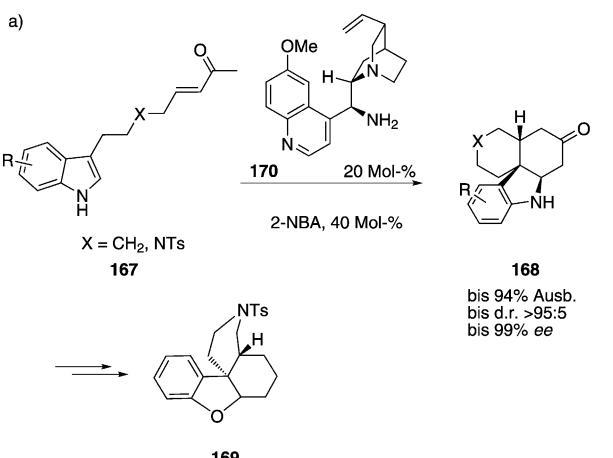
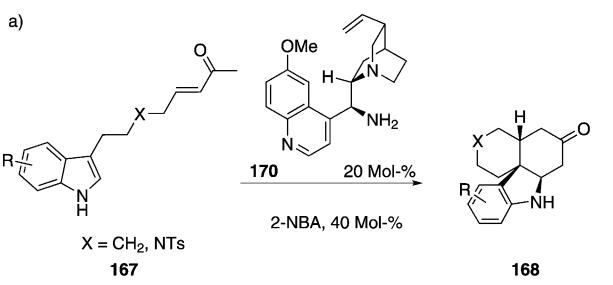
Schema 27. Organokatalytische enantioselektive Desaromatisierung von Tryptaminen über eine Desaromatisierungs-Cyclisierungs-Kaskadensequenz nach MacMillan et al.^[56]

organokatalytische Desaromatisierungs-Kaskadensequenz vor kurzem erneut ihr großes Potenzial als zentraler Reaktionsschritt.^[58b] Wie in Schema 28b gezeigt, wurden ausgehend von 2-(Vinyl-1-selenmethyl)tryptaminen **164** mit dem entsprechenden Enantiomer des Katalysators **163** die Verbindungen **165** und **166** über eine Sequenz aus Diels-Alder-Cycloaddition, β -Eliminierung von Methylselenid und konjugierte Amin-Addition in befriedigenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten gebildet. Weitere Umsetzungen mit **165** und **166** ergaben eine Reihe von Alkaloid-Naturstoffen.

Kürzlich berichteten You et al. von einer organokatalytischen enantioselektiven Desaromatisierung von Indolen über eine Michael-Mannich-Cyclisierungskaskade.^[60a] Wie in Schema 29a gezeigt, wurde mit Chinin-abgeleiteten primären Aminen **170** als Katalysator eine Reihe enantiomerenreicherer tetracyclischer Verbindungen **168** mit drei benachbarten stereogenen Zentren in moderaten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten. Dieses Verfahren demonstrierte die Effizienz der Kaskadenstrategie für enantioselektive Desaromatisierungen sowie das Potenzial für die Bildung komplexer Moleküle. Zum Beispiel wurde **169**, die Kernstruktur von (+)-Kreysiginin, in einer kurzen Sequenz ausgehend von **168** synthetisiert. Später entwickelten You et al. eine formale [4+2]-Cycloaddition 2,3-disubstituierter Indole **171** mit Vinylmethylketon in Gegenwart einer katalytischen Menge des Chinin-abgeleiteten primären Amins **170** und PFBA (Schema 29b).^[60b] Diese intermolekulare Michael-Mannich-Cyclisierungskaskade nutzt die Vorteile der Desaromatisierung von Indolen und führt in exzellenter Ausbeute und Enantioselektivität zu überbrückten Indolingerüsten **172** mit zwei quartären Kohlenstoffzentren.



Schema 28. Enantioselective Desaromatierung von Tryptaminen über eine Sequenz aus Diels-Alder-Reaktion und Amincyclisierung nach MacMillan et al.^[58]

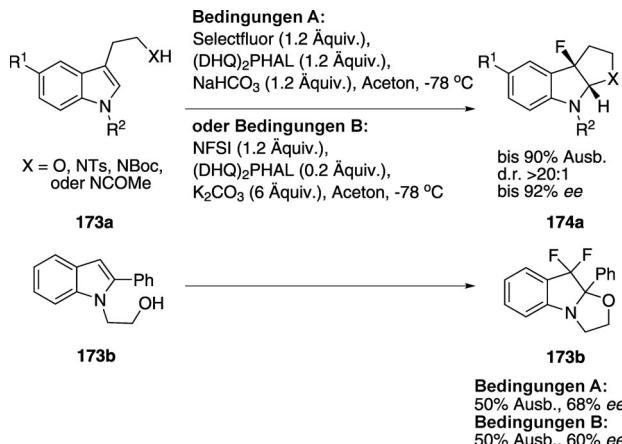


Schema 29. Organokatalytische enantioselektive Desaromatierung von Indolen über eine Michael-Mannich-Polykyclisierungskaskade nach You et al.^[60]

Eine organokatalytische enantioselektive Desaromatierung von Indolen über eine Fluorcyclisierungskaskade wurde jüngst von Gouverneur et al. entwickelt.^[61a] Indole (173a oder 173b), die an C3- oder N1-Position einen Linker mit Heteronukleophil trugen, wurden unter Katalyse durch (DHQ)₂PHAL problemlos und mit moderater bis guter Enantioselektivität in die jeweiligen desaromatisierten polycyclischen Produkte umgewandelt (Schema 30). Diese erste asymmetrische organokatalytische Fluorcyclisierung ebnete den Weg für die Synthese hoch enantiomerenangereicherter fluorsubstituierter polycyclischer Verbindungen über eine Desaromatierungsmethode. Vor kurzem gelang Toste et al. die enantioselektive organokatalytische Desaromatierung von Thiophen durch eine Fluorcyclisierungs- oder Bromcyclisierungskaskade.^[61b,c]

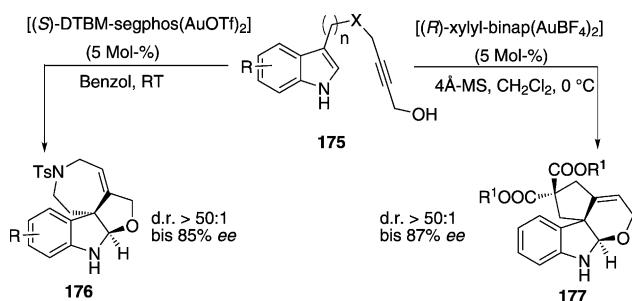
2012 entwickelten Bandini et al. eine enantioselektive Desaromatierungskaskade von Indolen durch chirale Gold-Katalysatoren mit großem Potenzial für die Bildung stereodefinierter polycyclischer Indolinalkaloide.^[62] Wie in Schema 31 beschrieben, konnten entweder tetrazyklische kondensierte Furoindoline 176 oder Dihydropyranlyindoline 177 über eine Gold-katalysierte Kaskadensequenz, die eine intramolekulare Hydroindolin-Bildung des propargyliischen Alkoholrests von 175 und den nachfolgenden Iminium-Abfangschritt einschließt, mit zufriedenstellender Stereoselektivität synthetisiert werden.

Vor kurzem beschrieben MacMillan und Zhu einen enantioselektiven Arylierungs-Cyclisierungs-Prozess unter Kupfer-Bisoxazolin-Katalyse und Verwendung von Diaryliodonium-Salzen.^[63] Verschiedene Pyrroloindoline mit einer C3-Arylgruppe (179) konnten in exzellenter Ausbeute und Enantioselektivität über eine Cu¹-katalysierte Kaskade aus arylierender Desaromatierung und Amin-Iminium-

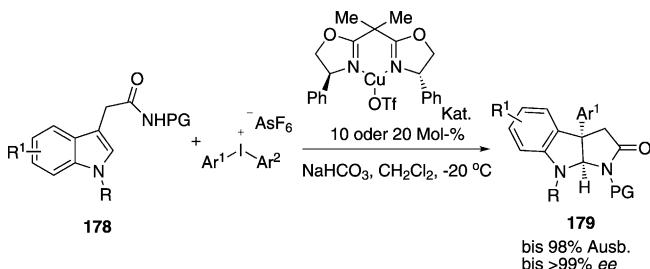


Schema 30. Organokatalytische enantioselektive Desaromatierung von Indolen über eine Fluorcyclisierungskaskade nach Gouverneur et al.^[61a]

Desaromatisierungen



Schema 31. Enantioselektive Desaromatisierungskaskade von Indolen mit chiralen Gold-Katalysatoren nach Bandini et al.^[62]



Schema 32. Enantioselektive Desaromatisierungskaskade von Tryptaminen mit chiralen Kupfer-Katalysatoren nach MacMillan und Zhu.^[63]

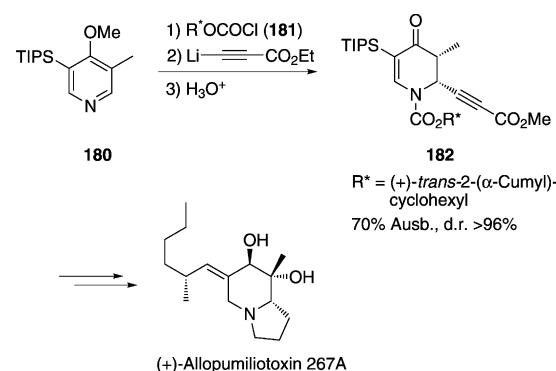
Cyclisierung hergestellt werden (Schema 32). Dieses milde und hoch effiziente katalytische Verfahren bietet eine neue Strategie zur Bildung enantiomerenangereicherter Pyrrolindoline, die häufig als wichtige Strukturmotive biologisch aktiver Alkaloide fungieren.

7. Nucleophile Desaromatisierungen elektronenärmer aromatischer Ringe

Die Aktivierung von Pyridinen (oder anderen stickstoffhaltigen aromatischen Ringen) durch Acylierung oder Alkylierung mit anschließendem nucleophilem Angriff, um die Pyridin-Ringe aufzubrechen, ist eine sehr nützliche Desaromatisierungsstrategie.^[64]

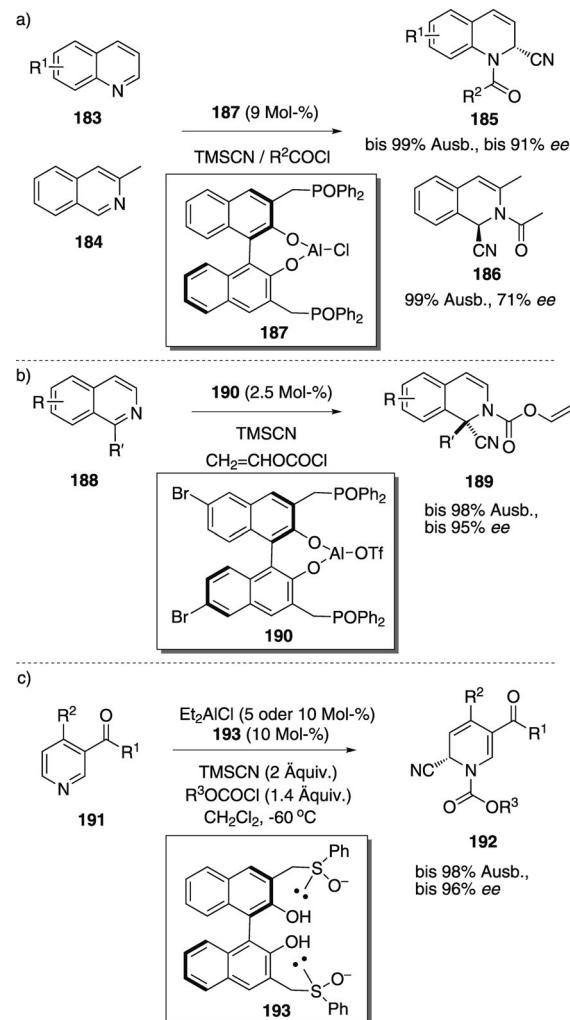
Die Reissert-Reaktion ist ein Desaromatisierungsansatz über die Aktivierung stickstoffhaltiger aromatischer Ringe durch Bildung einer kovalenten Bindung zwischen dem Stickstoff-Atom und der Acylgruppe. Diese Reaktion wurde zuerst als Addition von KCN an Chinolin in Gegenwart von Benzoylchlorid beschrieben^[65] und durch die Verwendung anderer Nucleophile wie Grignard-Reagentien und Trimethylsilylcyanid weiterentwickelt.^[64,66] Für enantioselektive Reissert-Reaktionen wurden in frühen Arbeiten chirale Nucleophile oder chirale Acylierungsreagentien verwendet. 2001 beschrieben Comins et al. eine hoch regio- und stereo-selektive Desaromatisierung von Pyridinen:^[67] Mithilfe des chiralen Acylierungsreagens **181** wurde das Produkt **182** mit hoher Diastereoselektivität erhalten. Weitere Umsetzung von **182** führte zur Totalsynthese von (+)-Allospumiliotoxin 267A (Schema 33).^[67]

Reaktionen vom Reissert-Typ werden durch Lewis-Säuren katalysiert.^[68] Durch chirale Lewis-Säuren katalysierte enantioselektive Reissert-Reaktionen sind vielver-



Schema 33. Desaromatisierung von Pyridinen mithilfe chiraler Auxiliare nach Comins et al.^[67]

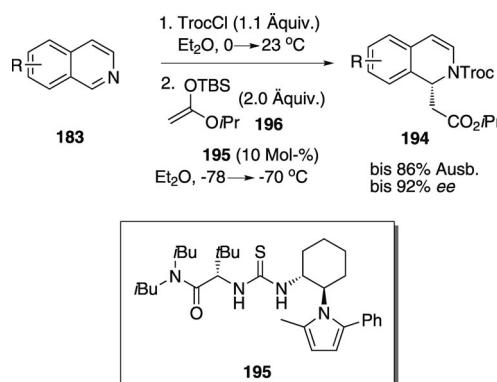
sprechendere asymmetrische Desaromatisierungsstrategien als die asymmetrische Reissert-Reaktion mit stöchiometrischen Mengen an chiralem Reagens. Shibasaki et al. dokumentierten 2000 die ersten katalytischen asymmetrischen Reaktionen vom Reissert-Typ für Chinolin- und Isochinolin-Derivate.^[69a,b] Gute bis exzellente Ausbeuten und Enantioselektivitäten konnten für die Desaromatisierungsprodukte



Schema 34. Enantioselektive Desaromatisierung von Chinolinen, Isochinolinen und Pyridinen durch chirale Lewis-Säure-katalysierte Reissert-Reaktionen nach Shibasaki et al.^[69]

185 sowie **186** mit dem difunktionellen Lewis-Säure/Base-Katalysator **187** erreicht werden (Schema 34a). Kurz darauf wurde die bisher beispiellose katalytische enantioselektive Bildung eines quartären stereogenen Zentrums über die Reissert-Reaktion vorgestellt, katalysiert durch den difunktionellen Katalysator **190** (Schema 34b).^[69c] 2004 setzten Shibasaki et al. ihren chiralen difunktionellen Katalysator **193** in Reissert-Reaktionen mit anspruchsvolleren Pyridin-Derivaten ein (Schema 34c).^[69d]

Enantioselektive Reissert-Reaktionen mit chiralen Organokatalysatoren wurden ebenfalls gut weiterentwickelt.^[70] 2005 beschrieben Jacobsen et al. die asymmetrische Desaromatisierung von Isochinolinen, katalysiert durch chirale Thioharnstoff-Derivate über einen Acyl-Mannich-Process.^[71] Wie in Schema 35 gezeigt, konnten mit 10 Mol-% des optimalen Organokatalysators **195** die Isochinoline **183** durch acylierende Reagentien für den folgenden nucleophilen Angriff des Silyketenacetals **196** aktiviert werden, um den Zugang zu den nützlichen enantiomerenangereicherten Dihydroisochinolin-Bausteinen **194** zu eröffnen.

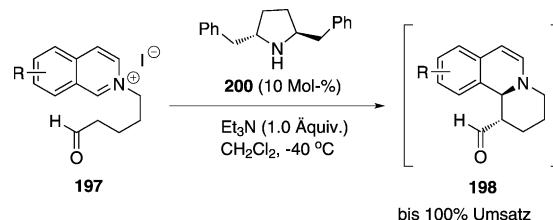


Schema 35. Organokatalytische enantioselektive Desaromatisierung von Isochinolinen über die Acyl-Mannich-Reaktion nach Jacobsen et al.^[71]

Zur selben Zeit formulierten Jørgensen et al. eine organokatalytische, enantioselektive Desaromatisierung an alkylierten Isochinolinen.^[72] Mit dem chiralen Pyrrolidin-Derivat **200** als Katalysator wurden aktivierte Isochinolinium-Ionen **197** zufriedenstellend über eine intramolekulare Anellierung in **198** überführt (Schema 36). **198** lieferte stabile 1,2-Dihydroisochinoline **199** sowie 1,2-Dihydrophthalazine mit guter bis sehr guter Enantio- und Diastereoselektivität.

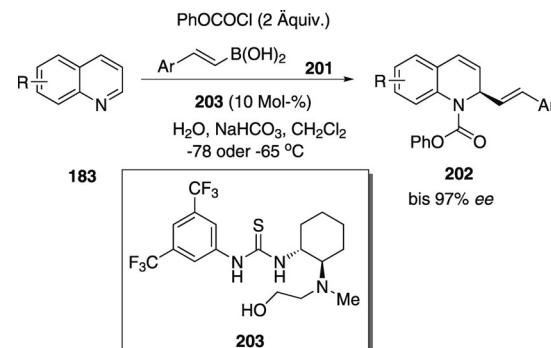
2007 entwickelten Takemoto et al. den Thioharnstoff-Katalysator **203**, der Organoboronsäuren genügend aktivieren kann, um die enantioselektive Desaromatisierung von Chinolinen sogar bei niedrigen Temperaturen zu ermöglichen.^[73] Mit einer Kombination aus H_2O und $NaHCO_3$ als Additive wurde bei der Reaktion verschiedener Chinoline **183** mit Organoboronsäuren **201** hervorragende Stereokontrolle erreicht (Schema 37).

2006 beschrieben Schreiber et al. eine Cu^I -katalysierte enantioselektive Addition terminaler Alkine an Isochinolinium-Verbindungen.^[74] Auch wenn **204** als einziges Substrat das Desaromatisierungsprodukt **205** lieferte (Schema 38), regte diese Arbeit weitere Untersuchungen an.

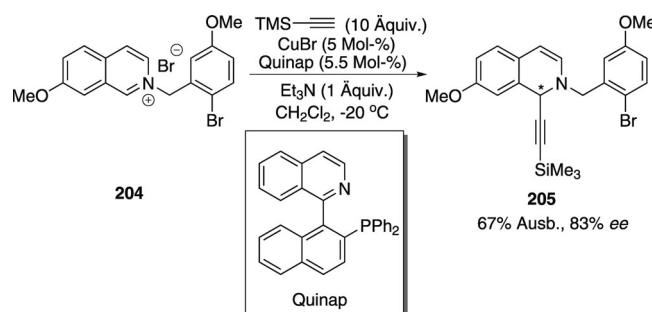


Schema 36. Organokatalytische enantioselektive Desaromatisierung alkylierter Isochinoline nach Jørgensen et al.^[72]

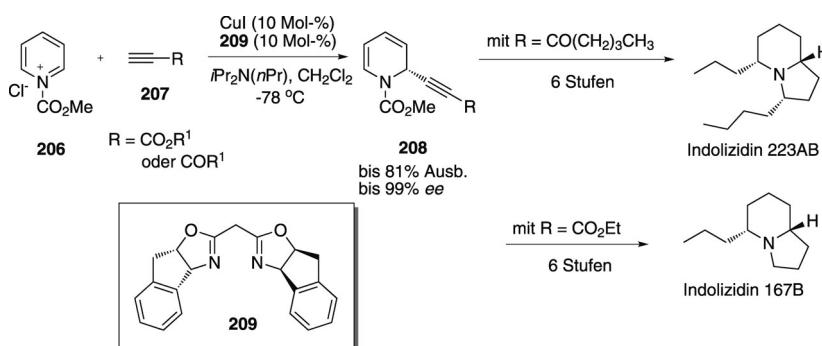
2007 publizierten Ma et al. eine Cu^I /Bis(oxazolin)-katalysierte Addition von Propiolaten und terminalen Alkinen **207** an das 1-Acylpyridinium-Salz **206**, die hoch funktionalisierte Dihydropyridine **208** in guten Ausbeuten und mit hervorragenden Enantioselektivitäten lieferte.^[75] Die zum Alkinrest benachbarte Carbonylgruppe erwies sich als essenzial für die enantioselektive Addition. Mit dieser Methode wurde eine kurze Synthese der Indolizidine 167B und 223AB realisiert (Schema 39).



Schema 37. Enantioselektive Desaromatisierung von Chinolinen über eine Thioharnstoff-katalysierte Reaktion vom Petasis-Typ nach Takemoto et al.^[73]



Schema 38. Enantioselektive Addition terminaler Alkine an ein Isochinolinium-Ion mit einem Kupfer-Katalysator nach Schreiber et al.^[74]

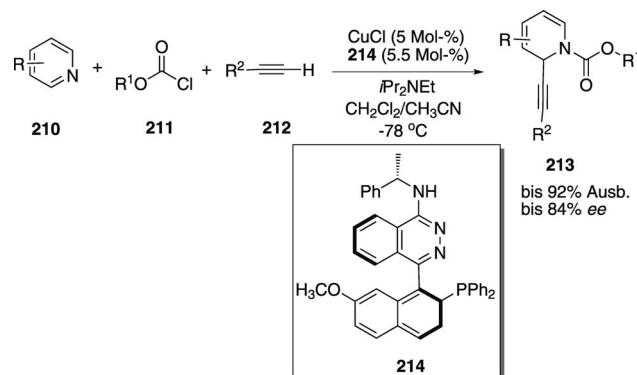


Schema 39. Cu^I/Bis(oxazolin)-katalysierte Addition von Propiolaten und terminalen Alkinen an ein 1-Acylpyridinium-Salz nach Ma et al.^[75]

Kurz darauf veröffentlichten Arndtsen et al. eine Cu^I-katalysierte asymmetrische Desaromatisierung von Pyridinen, Chinolinen und Isochinolinen mit terminalen Alkinen als Nucleophilen unter Bildung der Propargylcarbamate **213**.^[76] Mit Ligand **214** konnte die Bandbreite der Alkine **212** erweitert werden (Schema 40).

2009 berichteten Feringa et al. von einer Cu^{II}-katalysierten asymmetrischen Desaromatisierung von Pyridinen über die direkte alkylierende Reissert-Reaktion.^[77] Mit dem von Cu(OTf)₂ und dem chiralen Phosphoramiditliganden **218** abgeleiteten Katalysator wurden die entsprechenden Produkte **217** mit exzellenter Enantioselektivität erhalten (Schema 41). Zwar wurde ein Überschuss an BnOCOCl und Zinkreagens benötigt, jedoch gewährleistete die gute Toleranz für eine große Bandbreite von Alkylgruppen am Organozink-Reagens das große Potenzial dieser präparativ wichtigen Desaromatisierung.

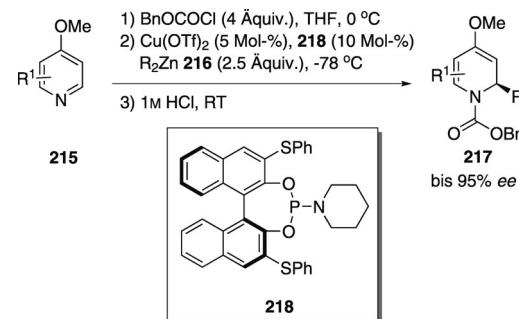
Kürzlich entwickelten Nadeau et al. die erste katalytische enantioselektive Addition von Boronsäure an *N*-Benzylnicotinat-Salze.^[78] Mithilfe des aus [Rh(cod)₂]BF₄ und Ligand **222** hergestellten Katalysators wurden verschiedene 6-substituierte Dihydropyridine **221** in guter Ausbeute und mit exzellenter Enantioselektivität isoliert (Schema 42). Die erhaltenen Produkte lassen sich einfach zu präparativ nützlichen Piperidin-Derivaten umsetzen.



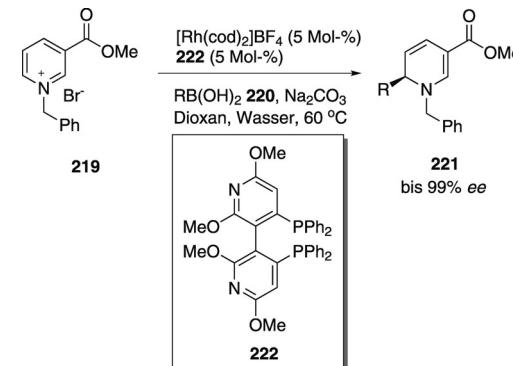
Schema 40. Cu^I-katalysierte enantioselektive Desaromatisierung von Pyridinen mit terminalen Alkinen nach Arndtsen et al.^[76]

8. Stufenweise Strategie: Desaromatisierung/ asymmetrische Katalyse

Viele stereoselektive oxidative Desaromatisierungen beruhen immer noch auf einer diastereoselektiven Strategie, die durch chirale Substrate kontrolliert wird. Die direkte oxidative Desaromatisierung von Phenolen, Indolen und Pyrrolen zu enantiomerenreinen Molekülen ist wünschenswert, doch sind entsprechende hoch effiziente enantioselektive katalytische Methoden begrenzt. Daher wurde eine al-



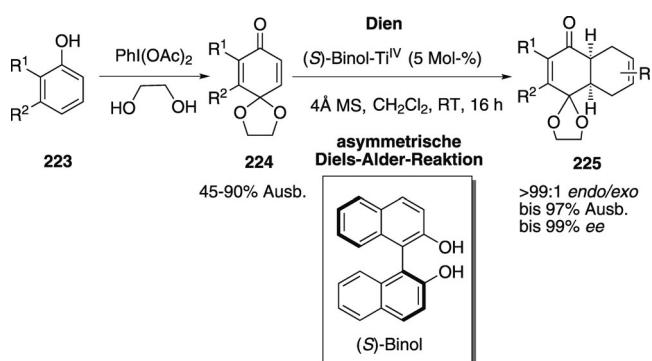
Schema 41. Cu^{II}-katalysierte asymmetrische Desaromatisierung von Pyridinen über die direkte alkylierende Reissert-Reaktion nach Feringa et al.^[77]



Schema 42. Rh-katalysierte asymmetrische Desaromatisierung von N-Benzylnicotinat-Salzen über die Addition von Boronsäuren nach Nadeau et al.^[78]

ternative stufenweise Strategie entwickelt, die Desaromatisierung und asymmetrische Katalyse kombiniert. Zum Beispiel ist das Produkt der *para*-oxidativen Desaromatisierung von Phenol ein *meso*-Molekül mit einer α,β -ungesättigten Ketogruppe und kann katalytisch auf verschiedene Weise asymmetrisch umgewandelt werden. Gemäß dieser Strategie aus oxidativer Desaromatisierung und katalytischer enantioselektiver Desymmetrisierung haben einige Arbeitsgruppen elegante Vorschriften zur Synthese hoch enantiomerenreicherer Moleküle erarbeitet. In einer frühen Arbeit von 2001 beabsichtigten Corey und Breuning, eine effiziente enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von Chinonen zu entwickeln.^[79] Durch Verwendung der 1,4-Chinonmonoketale

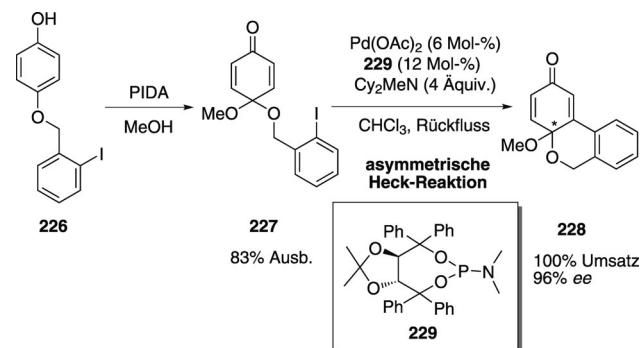
224 anstelle der entsprechenden Chinone nutzten sie nicht nur die stärkere Lewis-Basizität von **224** in diesem durch chirale Lewis-Säuren katalysierten Prozess, sondern verwendeten auch die oxidative Desaromatisierung von Phenolen als praktischen Syntheseweg zu **224**. Wie in Schema 43 gezeigt, startete diese hoch effiziente zweistufige Sequenz mit verschiedenen substituierten Phenolen **223** und lieferte unter Verwendung eines chiralen Ti^{IV} -Katalysators die präparativ nützlichen Verbindungen **225** in zufriedenstellender Ausbeute und mit exzellenter Enantioselektivität.



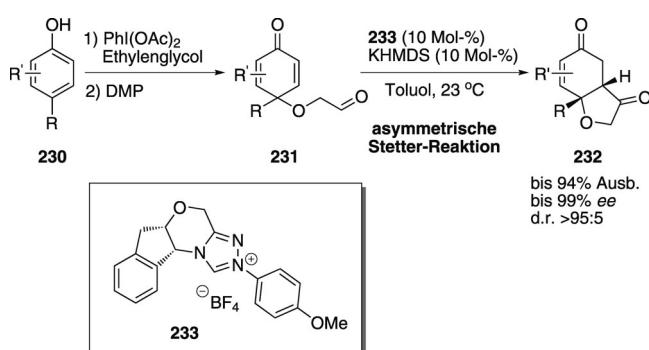
Schema 43. Desaromatisierung von Phenolen und weitere Desymmetrisierung über eine asymmetrische Diels-Alder-Reaktion nach Corey und Breuning.^[79]

2002 beschrieben Feringa et al. eine enantioselektive intramolekulare Heck-Reaktion des Cyclohexadienons **227** mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und dem Taddol-abgeleiteten Liganden **229** (Schema 44).^[80] Die oxidative Desaromatisierung des Phenols **226** lieferte die symmetrische Verbindung **227** in 83 % Ausbeute. Desymmetrisierung von **227** ergab **228** mit vollständigem Umsatz sowie exzellenter Enantioselektivität.

Rovis und Liu kombinierten die oxidative Desaromatisierung von Phenol mit einer NHC-katalysierten asymmetrischen intramolekularen Stetter-Reaktion (Schema 45).^[81] Symmetrische Cyclohexadienone **231** mit einer Aldehydgruppe wurden bequem aus ihren Phenol-Vorstufen hergestellt, und die nachfolgende enantioselektive Stetter-Reaktion unter Verwendung des chiralen Triazolium-Salzes **233** lieferte **232** in hervorragender Ausbeute sowie Enantio- und Diastereoselektivität.

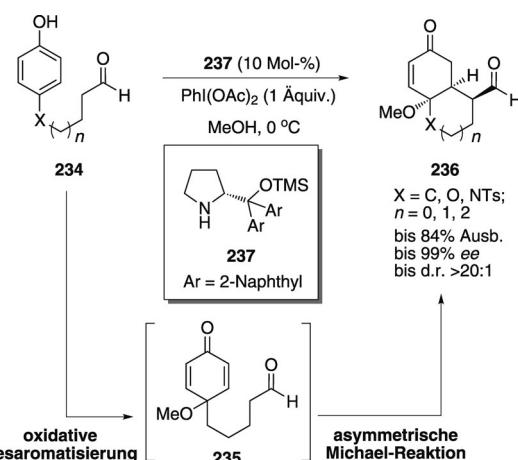


Schema 44. Enantioselektive intramolekulare Heck-Reaktion eines Cyclohexadienons nach Feringa et al.^[80]



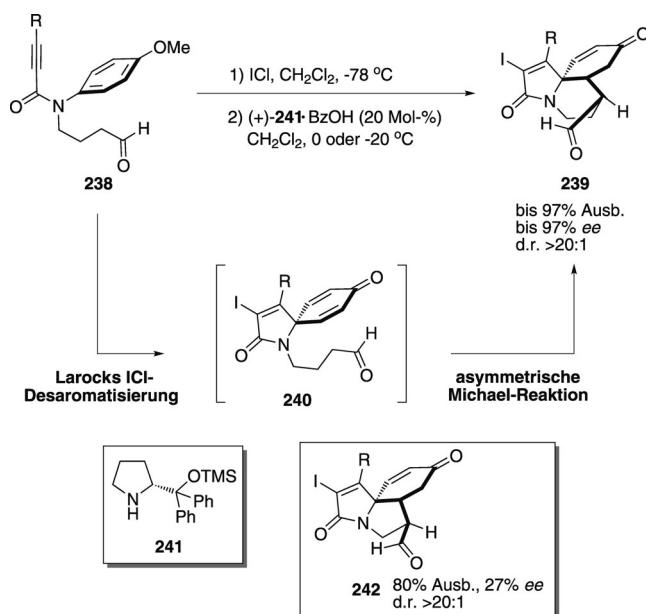
Schema 45. NHC-katalysierte asymmetrische intramolekulare Stetter-Reaktion nach Rovis und Liu.^[81]

Gaunt et al. veröffentlichten 2008 ein Eintopfverfahren, bei dem auf eine oxidative Desaromatisierung eine durch Pyrrolidin **237** katalysierte asymmetrische Michael-Reaktion folgte.^[82] Wie in Schema 46 gezeigt, überführte diese elegante Reaktionsfolge *para*-substituierte Phenole **234** direkt in die polycyclischen Moleküle **236**, die drei benachbarte stereogene Zentren aufweisen. Die Zwischenstufe **235** der oxidativen Desaromatisierung des entsprechenden Phenols konnte isoliert werden, und das hoch effiziente Eintopfverfahren ergab **236** ohne Verlust an Enantio- oder Diastereoselektivität bezüglich des stufenweisen Verfahrens.



Schema 46. Oxidative Desaromatisierung mit nachfolgender asymmetrischer intramolekularer Michael-Addition des anhängenden Aldehyds an den Cyclohexadienonring nach Gaunt et al.^[82]

Der Erfolg der Eintopfstrategie veranlasste Gaunt et al., diese Methode unter Verwendung unterschiedlicher intramolekularer Desaromatisierungen zu erforschen.^[83] Wie in Schema 47 gezeigt, wurden durch Umsetzung der Alkinylarene **238** mit ICl nach Larocks *ipso*-Iodcyclisierung zu Iodsubstituierten spirocyclischen Cyclohexadienonen **240** und anschließende, durch Pyrrolidin **241** katalysierte asymmetrische Michael-Addition hoch funktionalisierte tricyclische Moleküle **239** mit quartärem stereogenem Zentrum in guter Ausbeute sowie mit befriedigender Enantioselektivität und exzellenter Diastereoselektivität synthetisiert. Dennoch fehlte dieses Verfahren die enantioselektive Kontrolle bei der

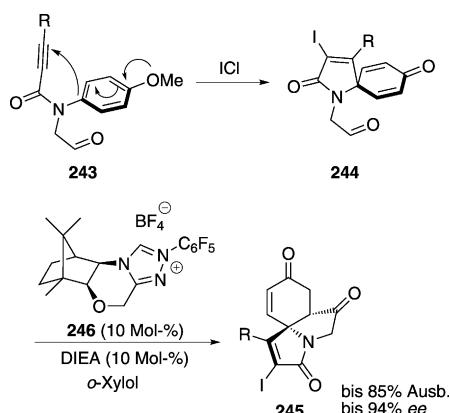


Schema 47. Desaromatisierung von Phenolen und weitere Desymmetrisierung über eine asymmetrische Michael-Reaktion nach Gaunt et al.^[83]

Bildung fünfgliedriger Ringe während der asymmetrischen Michael-Reaktion, sodass **242** in guter Ausbeute, aber geringer Enantioselektivität erhalten wurde.

Durch die Arbeit von Rovis und Liu sowie Gaunt et al. inspiriert,^[81,83] untersuchten You und Jia die enantioselektive Desymmetrisierung von Cyclohexadienonen über eine NHC-katalysierte intramolekulare Stetter-Reaktion.^[84] Mit 10 Mol-% des von D-Campher abstammenden Triazolium-Salzes **246** als Präkatalysator konnten die desaromatisierten Verbindungen **244** (hergestellt aus **243** durch *ipso*-Iodocyclisierung nach Larock) in moderaten bis guten Ausbeuten und mit exzellenten Enantioselektivitäten in tricyclische Produkte **245** umgewandelt werden (Schema 48).

Kürzlich beschrieben You et al. einige oxidative Desaromatisierungen von Phenolen und asymmetrische Michael-Reaktionen, die durch chirale Organokatalysatoren kataly-



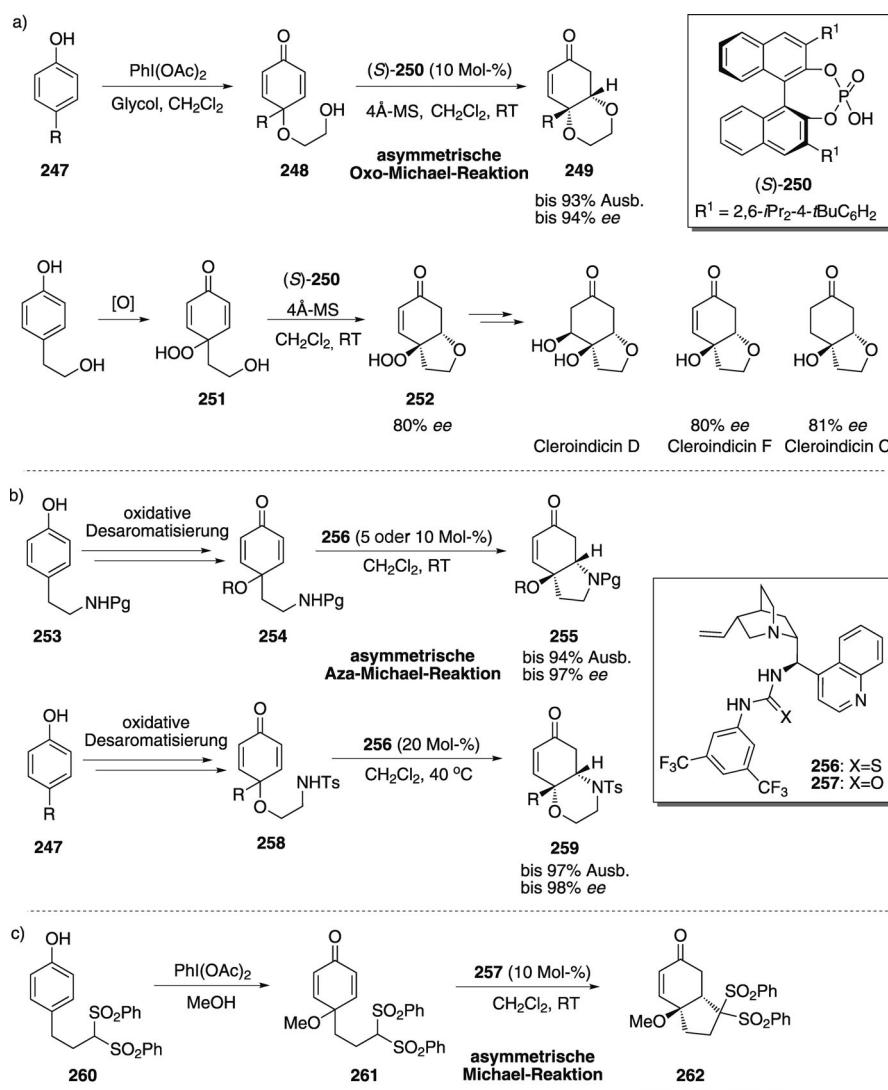
Schema 48. Enantioselektive Desymmetrisierung von Cyclohexadienonen über NHC-katalysierte intramolekulare Stetter-Reaktion nach You und Jia.^[84]

siert wurden (Schema 49).^[85] Mit chiraler Phosphorsäure **250** als Katalysator gelang eine intramolekulare Oxo-Michael-Reaktion zur Synthese enantiomerenangereicherter 1,4-Dioxane **249** aus den oxidativen Desaromatisierungsprodukten **248**. Eine kurze Synthesesequenz, die mit der oxidativen Desaromatisierung von **247** ($R = CH_2CH_2OH$) startete und eine folgende, hoch enantioselektive Oxo-Michael-Reaktion nutzte, wurde anschließend als Schlüsselschritt für die Totalsynthese der Cleroindicine D, F und C eingeführt (Schema 49 a). Diese kurze Totalsynthese veranschaulicht das Potenzial der Strategie aus oxidativer Desaromatisierung und katalytischer enantioselektiver Desymmetrisierung, um ausgehend von relativ einfachen Phenolen komplexe chirale Moleküle aufzubauen. Später erweiterten die Autoren diese Strategie, indem sie die Thioharnstoff-katalysierte, asymmetrische Aza-Michael-Reaktion entwickelten, um Pyrrolidin-Derivate **255** und Morpholin-Derivate **259** in exzellenter Ausbeute und Enantioselektivität herzustellen (Schema 49 b). Vor kurzem gelang You et al. eine Harnstoff-katalysierte Michael-Addition. Bemerkenswert ist, dass stark elektro-nenziehende Gruppen wie Bisphenylsulfone am Substrat notwendig waren, um eine gute Ausbeute und Enantioselektivität zu erreichen (Schema 49 c).

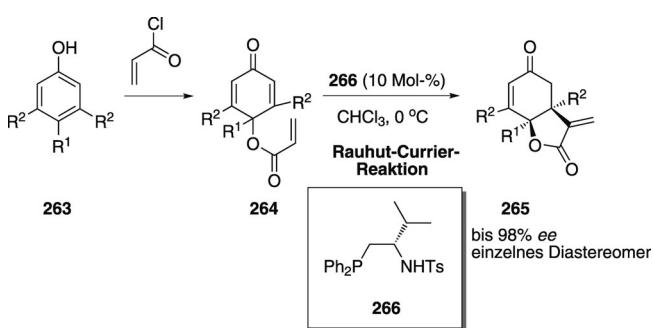
Mit der Desaromatisierung symmetrischer Phenole **263** und der nachfolgenden organokatalytischen Rauhut-Currier-Reaktion entwickelten Sasai, Enders et al. eine effiziente Methode zur Bildung von α -Alkyldien- γ -butyrolacton-Kernen **265** als einzige Diastereomere mit hoher Enantioselektivität.^[86] Wie in Schema 50 gezeigt, wurde der Desymmetrisierungsprozess von **264** durch den chiralen Organokatalysator **266** bewirkt, der sowohl Lewis-Base- als auch Brønsted-Säure-Reste aufweist.

2011 entwickelten Harned et al. eine effiziente sequenzielle asymmetrische Methode zur Herstellung bicyclischer (und sogar tricyclischer) Verbindungen unter Verwendung einer oxidativen Desaromatisierung von Phenolen und einer enantioselektiven Michael-Reaktion, katalysiert durch einen Phasentransferkatalysator.^[87] Mit 10 Mol-% des Cinchona-Alkaloid-basierten Phasentransferkatalysators **272** konnten prochirale Cyclohexadienone **269**, die eine aktivierte Methylengruppe gebunden haben, mit guter Regio- und Enantioselektivität zu den Produkten **270** desymmetriert werden (Schema 51). Interessanterweise lieferten die bromierten Substrate (**269**, mit $R^4 = Br$) tricyclische Cyclopropane **271**.

Kürzlich beschrieben Chen et al. eine Lewis-Säure-vermittelte intramolekulare En-Reaktion von Indolen, die sich als einzigartiges stufenweises Verfahren für die Desaromatisierung von Indolen herausstellte.^[88] Wie in Schema 52 dargestellt, wurden chirale Indol-Derivate **275** mit guter Diastereoselektivität und mit exzellenter Enantioselektivität bezüglich der jeweiligen Hauptdiastereomere synthetisiert und wurden anschließend einer stöchiometrischen Menge an $AlCl_3$ ausgesetzt, um die Desaromatisierung durchzuführen und die En-Produkte **276** mit vollständiger Diastereokontrolle ohne Verlust an Enantiomerenreinheit zu erhalten. Interessanterweise konnten die ursprünglich erwarteten Friedel-Crafts-Produkte **277** unter diesen Lewis-Säure-katalysierten Bedingungen nicht aus **275** synthetisiert werden. Zwar wurden die Desaromatisierungsprodukte mit hohem



Schema 49. Desaromatisierung von Phenolen und weitere Desymmetrisierung über organokatalytische intramolekulare asymmetrische Michael-Reaktionen mit Sauerstoff-, Stickstoff- und Kohlenstoffnukleophilen nach You et al.^[85]



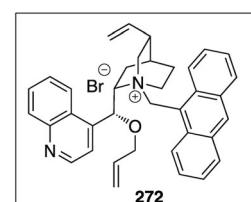
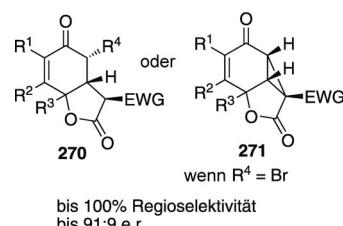
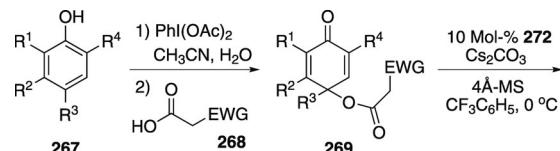
Schema 50. Organokatalytische Rauhut-Currier-Reaktion nach Enders, Sasai et al.^[86]

Maß an Enantioselektivität stereoselektiv durch chirale Substrate kontrolliert, jedoch war die Gesamtreaktion sehr präzise und äußerst vielversprechend für Syntheseapplikationen.

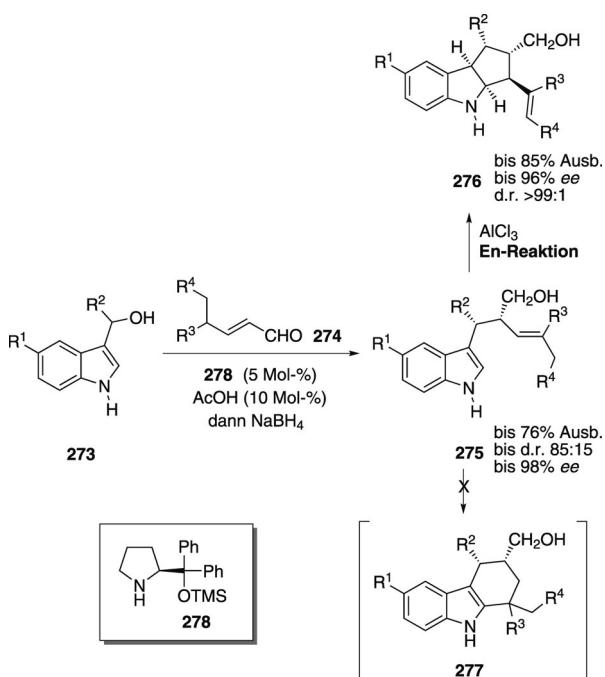
Vor kurzem entwickelten Feringa et al. einen hoch effizienten sequenziellen asymmetrischen Ansatz zur Bildung spirocyclischer Verbindungen, der auf einer Cu^{II}-vermittelten oxidativen Desaromatisierung beruht.^[89,90] Wie in Schema 53 gezeigt, konnten Naphthole 279 mit α,β -ungesättigter Estereinheit eine Sequenz aus Cu^I-katalysierter asymmetrischer konjugierter Addition und Cu^{II}-vermittelten intramolekularen oxidativen Desaromatisierung eingehen, um mit exzellenter Enantioselektivität und Diastereoselektivität benzanellierte spirocyclische Cyclohexenone 280 zu liefern. Diese Eintopfstrategie resultiert in zwei neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und drei benachbarten stereogenen Zentren, und die Produkte weisen ein hohes Maß an Funktionalität sowie molekulare Komplexität auf. Untersuchung der ersten Stufe führte zur Isolierung von 281 mit 88 % ee, was mit der unter Eintopfbedingungen erzielten Enantioselektivität von 280a (88 % ee) übereinstimmte.^[91]

9. Zusammenfassung und Ausblick

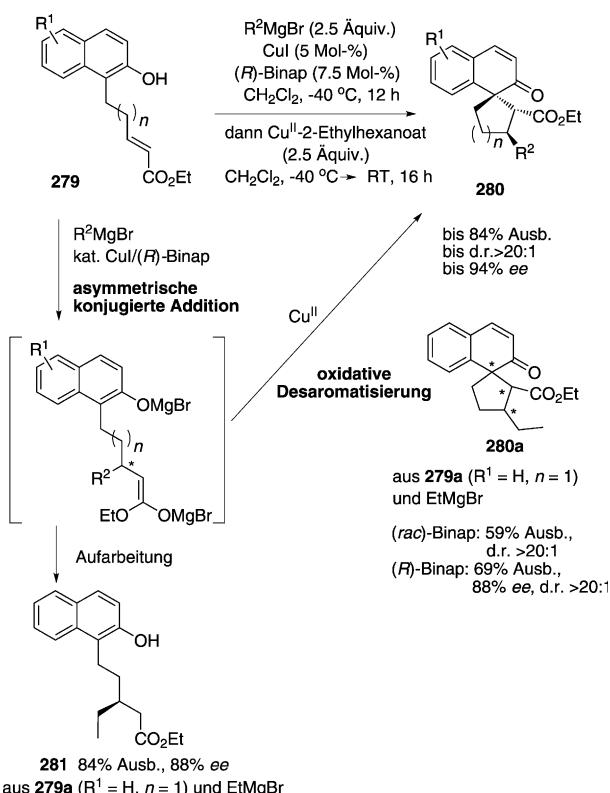
Wie aus diesem Aufsatz hervorgeht, bilden katalytische asymmetrische Desaromatisierungen (CADA) die effizientesten Methoden zur Umwandlung elektronenreicher Arene aus einer „zweidimensionalen Welt“ in enantiomerenreine, vielfältige Ringsysteme, die einem „dreidimensionalen Reich“ angehören. Es wurden bemerkenswerte Fortschritte erzielt, die das große Potenzial der CADA-Reaktionen verdeutlichen. Die bahnbrechenden Studien zu chiralen hypervalenten Iod-Katalysatoren boten die Basis für die katalytische, asymmetrische Desaromatisierung von Phenolen und verwandten elektronenreichen Arenen. Dennoch müssen die Praktikabilität und Effizienz dieser Katalysatoren



Schema 51. Desaromatisierung von Phenolen mit Carbonsäuren und weitere Desymmetrisierung über eine intramolekulare asymmetrische Michael-Reaktion nach Harned et al.^[87]



Schema 52. Desaromatisierung von Indolen über eine En-Reaktion nach Chen et al.^[88]



Schema 53. Desaromatisierung von Naphtholen durch eine Sequenz aus Cu^I-katalysierter asymmetrischer konjugierter Addition und Cu^{II}-vermittelter oxidativer Desaromatisierung nach Feringa et al.^[89]

stetig verbessert werden. Die Diels-Alder-Reaktionen, deren verwandte Reaktionen sowie Alkylierungen eröffnen einen effizienten Zugang zur Desaromatisierung elektronenreicher

Arene, und das im Allgemeinen ohne Oxidationsmittel. Die Einführung Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen zur asymmetrischen Desaromatisierung führte bereits zu Erfolgen und wird in Anbetracht der zahlreichen Umwandlungsmöglichkeiten der metallorganischen Chemie vielversprechend bleiben. Auch die Verfügbarkeit der vielfältigen chiralen Liganden gewährleistet den Erfolg dieses Ansatzes. Die Kaskadenreaktionen unter Beteiligung von Desaromatisierungen können nicht nur die desaromatisierende Transformation vorantreiben, sondern auch zu komplexen Molekülstrukturen in enantiomerenreiner Form führen. Nucleophile Reaktionen an elektronenarmen aromatischen Verbindungen wie Pyridin-Derivaten konnten nach Aktivierung durch Carbonylierung oder Alkylierung am Stickstoff-Atom in Gegenwart chiraler Metall-Komplexe oder Organokatalysatoren problemlos ablaufen.

Trotz der vielversprechenden Möglichkeiten katalytischer asymmetrischer Desaromatisierungen befindet sich dieses Gebiet noch im Anfangsstadium. Es bleiben enorme Herausforderungen:

- 1) Wegen der mannigfaltigen Eigenschaften der Arene ist es unmöglich, einen allgemeinen Aktivierungsmodus für alle Substrate zu finden.
- 2) Der Anwendungsbereich ist bisher auf elektronenreiche Arene begrenzt. Es besteht große Nachfrage nach einer Erhöhung der katalytischen Effizienz, intermolekularen Reaktionen, chemoselektiver Kontrolle, wenn mehrfache reaktive Stellen in Arenen vorhanden sind, und verschiedenen, für Desaromatisierungen geeigneten Reaktionstypen.
- 3) Für Pyridin-Derivate wird generell eine Aktivierung durch Carbonylierung oder Alkylierung benötigt, die in vielen Fällen eine unerwünschte Schutzgruppe am Stickstoff-Atom des Produkts hinterlässt. CADAs ohne Präaktivierung sind äußerst wünschenswert.
- 4) Für einfache Benzol-Derivate gibt es nur begrenzte Methoden, um enantioselektive Desaromatisierungen durchzuführen.

Angesichts dieser beachtlichen Herausforderungen dürfen diastereoselektive Desaromatisierungen oder stufenweise Strategien unter Beteiligung von Desaromatisierung und asymmetrischer Katalyse auf absehbare Zeit als ergänzende Methoden fungieren. Insgesamt lässt die rasante Entwicklung in der organischen Chemie darauf schließen, dass katalytische asymmetrische Desaromatisierungen zukünftig weitaus mehr Aufmerksamkeit erhalten werden und eine wichtige Rolle in der organischen Synthese spielen werden.

Abkürzungen

Ac	Acyl
An	Anthracyl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Binap	(2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl)
Binol	1,1'-Binaphthalin-2,2'-diol
Bn	Benzyl

Boc	tert-Butoxycarbonyl
Bz	Benzoyl
cod	Cyclooctadien
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenacetone
(DHQD) ₂ PHAL	Bis(dihydrochinidin)phthalazin
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	Diisopropylethylamin
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
2,2-DMB	2,2-Dimethylbutan
DMDO	Dimethyldioxiran
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DTBM-sephos	5,5'-Bis(di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphanyl)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
EWG	elektronenziehende Gruppe
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
IBX	2-Iodoxybenzoësäure
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoësäure
Mes	Mesityl
MS	Molekularsieb
2-NBA	2-Nitrobenzoësäure
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NFSI	<i>N</i> -Fluorbenzolsulfonimid
NHC	N-heterocyclisches Carben
Np	Naphthyl
PFBA	Pentafluorbenzoësäure
PG	Schutzgruppe
Phth	Phthaloyl
PIDA	Phenylodoniumdiacetat
PIFA	Phenylodoniumbis(trifluoracetat)
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
Rh ₂ (OOct) ₄	Rhodium(II)-octanoat-Dimer
Taddol	1,1,4,4-Tetraphenyl-2,3- <i>O</i> -isopropyliden-L-threitol
TBA	Tribromessigsäure
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tces	2,2,2-Trichlorethoxysulfonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFE	2,2,2-Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TrocCl	2,2,2-Trichlorethylchlorformiat
Ts	<i>p</i> -Tosyl, <i>p</i> -Toluolsulfonyl
Xylyl-Binap	2,2'-Bis(di(3,5-xylyl)phosphanyl)-1,1'-binaphthyl

Wir danken dem National Basic Research Program of China (973 Program 2010CB833300) und der National Natural Science Foundation of China (21102160, 21025209) für finanzielle Unterstützung unserer Arbeit auf diesem Gebiet.

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

[1] S. P. Roche, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4154–4179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068–4093.

[2] L. Pouységu, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235–2261.

[3] F. López Ortiz, M. J. Iglesias, I. Fernández, C. M. Andújar Sánchez, G. R. Gómez, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580–1691.

[4] A. R. Pape, K. P. Kaliappan, E. P. Kündig, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917–2940.

[5] Übersichtsartikel zur asymmetrischen Hydrierung aromatischer Verbindungen: a) Y.-G. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1357–1366; b) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557–2590.

[6] Übersichtsartikel: G. Rassu, F. Zanardi, L. Battistini, G. Casiraghi, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 109–118.

[7] Übersichtsartikel zur enzymatischen Desaromatisierung: a) T. Hudlicky, J. W. Reed, *Synlett* **2009**, 685–703; b) D. R. Boyd, T. D. H. Bugg, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 181–192; c) R. A. Johnson, *Organic Reactions*, Bd. 63, Wiley, New York, **2004**, S. 117–264; d) T. Hudlicky, D. Gonzalez, D. T. Gibson, *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35–62; e) M. Boll, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *10*, 132–142.

[8] Ausgewählte asymmetrische enzymkatalysierte Desaromatisierungen: a) M. A. Schätzle, S. Flemming, S. M. Husain, M. Richter, S. Günther, M. Müller, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2697–2700; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2643–2646; b) D. R. Boyd, N. D. Sharma, B. McMurray, S. A. Haughey, C. C. R. Allen, J. T. G. Hamilton, W. C. McRoberts, R. A. More O’Ferrall, J. Nikodinovic-Runic, L. A. Coulombel, K. E. O’Connor, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 782–790.

[9] Ausgewählte oxidative Desaromatisierungen von Phenolen in der Naturstoffsynthese: a) S. Kodama, Y. Hamashima, K. Nishide, M. Node, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2713–2715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2659–2661; b) L. Liu, Y. Gao, C. Che, N. Wu, D. Z. Wang, C.-C. Li, Z. Yang, *Chem. Commun.* **2009**, 662–664; c) J. Liang, J. Chen, J. Liu, L. Li, H. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3666–3668; d) J. Y. Cha, Y. Huang, T. R. R. Pettus, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9683–9685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9519–9521; e) J. Y. Cha, G. L. Burnett IV, Y. Huang, J. B. Davidson, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1361–1371; f) J. C. Green, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1603–1608.

[10] Ausgewählte oxidative Desaromatisierungen von Indolen in der Naturstoffsynthese: a) P. S. Baran, J. M. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394–15396; b) K. A. Miller, S. Tsukamoto, R. M. Williams, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 63–68; c) H. Wu, F. Xue, X. Xiao, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14052–14054; d) Z. Zuo, W. Xie, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13226–13228; e) Z. Zuo, D. Ma, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12214–12217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12008–12011; Desaromatisierung von Diketopiperazin über Bromcyclisierung: f) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, J. A. Ashenhurst, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1507–1509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1485–1487; g) J. Kim, J. A. Ashenhurst, M. Movassaghi, *Science* **2009**, *324*, 238–241; h) J. Kim, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14376–14378; i) J. Kim, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14940–14943; oxidative Desaromatisierung von Tryptophanen durch Indol-Anilin-Kupplung: j) T. Newhouse, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10886–10887; k) T. Newhouse, C. A. Lewis, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6360–6361; l) T. Newhouse, C. A. Lewis, K. J. Eastman, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7119–7137; m) K. Foo, T. Newhouse, I. Mori, H. Takayama, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2768–2771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2716–2719.

[11] T. Yakura, M. Omoto, Y. Yamauchi, Y. Tian, A. Ozono, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5833–5840.

[12] Übersichtsartikel: S. Quideau, L. Pouységu, D. Deffieux, *Synlett* **2008**, 467–495.

[13] T. Dohi, A. Maruyama, N. Takenaga, K. Senami, Y. Minamitsuji, H. Fujioka, S. B. Caemmerer, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3847–3850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787–3790.

[14] J. K. Boppisetti, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1221–1223.

[15] a) S. Quideau, G. Lyvinec, M. Marguerit, K. Bathany, A. Ozanne-Beaudenon, T. Buffeteau, D. Cavagnat, A. Chénédé, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4675–4679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4605–4609; b) L. Pouységu, T. Sylla, T. Garnier, L. B. Rojas, J. Charris, D. Deffieux, S. Quideau, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5908–5917.

[16] a) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2221–2223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2175–2177; b) M. Uyanik, T. Yasui, K. Ishihara, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5841–5851.

[17] J.-L. Liang, S.-X. Yuan, P. W. H. Chan, C.-M. Che, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917–5920.

[18] J. V. Mulcahy, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630–12631.

[19] a) M. Kim, J. V. Mulcahy, C. G. Espino, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073–1076; b) P. M. Wehn, J. Lee, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823–4826; c) K. Williams Fiori, J. J. Fleming, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4449–4452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349–4352.

[20] a) S. Sato, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2009**, 6264–6266; b) S. Sato, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7522–7524.

[21] a) T. Sunazuka, T. Hirose, T. Shirahata, Y. Harigaya, M. Hayashi, K. Komiyama, S. Ōmura, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122–2123; b) T. Sunazuka, K. Yoshida, N. Kojima, T. Shirahata, T. Hirose, M. Handa, D. Yamamoto, Y. Harigaya, I. Kuwajima, S. Ōmura, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1459–1461.

[22] a) J. Zhu, A. R. Germain, J. A. Porco, Jr., *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1259–1263; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1239–1243; b) J. Zhu, N. P. Grigoriadis, J. P. Lee, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9342–9343; c) J. Zhu, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169–5171.

[23] A. R. Germain, D. M. Bruggemeyer, J. Zhu, C. Genet, P. O'Brien, J. A. Porco, Jr., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2577–2584.

[24] a) M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870–11871; b) M. J. Dearden, M. J. McGrath, P. O'Brien, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5789–5792; c) P. O'Brien, *Chem. Commun.* **2008**, 655–667.

[25] S. Dong, J. Zhu, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2738–2739.

[26] M. Movassaghi, M. A. Schmidt, J. A. Ashenhurst, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4009–4012.

[27] F. Kolundzic, M. N. Noshi, M. Tjandra, M. Movassaghi, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9104–9111.

[28] S. Han, M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10768–10771.

[29] a) W. E. Noland, W. C. Kuryla, R. F. Lange, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6010–6017; b) W. E. Noland, R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 884–885; c) W. E. Noland, S. R. Wann, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4402–4410; Übersichten zu Diels-Alder-Reaktionen von Vinylindolen: d) U. Pindur, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1253–1268; e) W. E. Noland, G.-M. Xia, K. R. Gee, M. J. Konkel, M. J. Wahlstrom, J. J. Condoluci, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4555–4572; f) M. Bleile, T. Wagner, H.-H. Otto, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2879–2891.

[30] Strategie mit chiralem Auxiliar für die Diels-Alder-Reaktion von Vinylindolen über Carbodienophile: U. Pindur, G. Lutz, G. Fischer, D. Schollmeyer, W. Massa, L. Schröder, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2863–2872.

[31] a) C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9376–9379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9236–9239; b) B. Tan, G. Hernández-Torres, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354–12357.

[32] K. Shibatomi, F. Kobayashi, A. Narayama, I. Fujisawa, S. Iwasa, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 413–415.

[33] a) K. Futatsugi, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1508–1511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1484–1487; b) K. Shibatomi, K. Futatsugi, F. Kobayashi, S. Iwasa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5625–5627.

[34] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058–2059.

[35] B.-F. Sun, C.-L. Wang, R. Ding, J.-Y. Xu, G.-Q. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2155–2158.

[36] Intermolekulare [4+3]-Cycloadditionen von Stickstoff-stabilisierten Oxyallyl-Kationen mit Furanen: a) H. Xiong, R. P. Hsung, C. R. Berry, C. Rameshkumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7174–7175; intramolekulare [4+3]-Cycloadditionen von Stickstoff-stabilisierten Oxyallyl-Kationen mit Furanen: b) H. Xiong, J. Huang, S. K. Ghosh, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12694–12695; c) C. Rameshkumar, R. P. Hsung, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 625–628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 615–618; stereoselektive [4+3]-Cycloadditionen mit Pyrrolen: d) J. E. Antoline, R. P. Hsung, J. Huang, Z. Song, G. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1275–1278.

[37] J. Huang, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 50–51.

[38] a) R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312–10313; b) H. M. L. Davies, J. J. Matasi, L. M. Hodges, N. J. S. Huby, C. Thornley, N. Kong, J. H. Houser, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095–1105.

[39] N. Shimada, T. Oohara, J. Krishnamurthi, H. Nambu, S. Hashimoto, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6284–6287.

[40] a) L. M. Repka, J. Ni, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14418–14420; b) M. E. Kieffer, L. M. Repka, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5131–5137.

[41] E. Angelini, C. Balsamini, F. Bartoccini, S. Lucarini, G. Piersanti, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5654–5657.

[42] a) E. C. Linton, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16162–16163; b) T. Cao, J. Deitch, E. C. Linton, M. C. Kozlowski, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2498–2501; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2448–2451.

[43] M. A. Lovchik, A. Goeke, G. Fráter, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1693–1699.

[44] a) J. Qi, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12682–12683; b) Q. Zhang, B. Mitasev, J. Qi, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14212–14215.

[45] J. Qi, A. B. Beeler, Q. Zhang, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13642–13644.

[46] Et₃B-vermittelte Pd-katalysierte allylische Substitutionen mit Allylalkoholen: a) M. Kimura, M. Futamata, K. Shibata, Y. Tamura, *Chem. Commun.* **2003**, 234–235; b) R. Mukai, Y. Horino, S. Tanaka, Y. Tamura, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11138–11139; c) M. Kimura, R. Mukai, N. Tanigawa, S. Tanaka, Y. Tamura, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7767–7777; d) Y. Horino, M. Naito, M. Kimura, S. Tanaka, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3113–3116; e) Y. Tamura, H. Horino, M. Araki, S. Tanaka, M. Kimura, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5705–5709.

[47] M. Kimura, M. Futamata, R. Mukai, Y. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4592–4593.

[48] B. M. Trost, J. Quancard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314–6315.

[49] Übersichtsartikel: a) B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1–14; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.

[50] Racemische intermolekulare Desaromatisierung von Indolen über allylische Alkylierung: N. Kagawa, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2381–2384.

[51] a) Q.-F. Wu, H. He, W.-B. Liu, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11418–11419; b) Q.-F. Wu, W.-B. Liu, C.-X. Zhuo, Z.-R. Rong, K.-Y. Ye, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 4547–4550; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4455–4458; c) C.-X. Zhuo, W.-B. Liu, Q.-F. Wu, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 205–208; d) Q.-F. Wu, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1712–1715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1680–1683.

[52] Intramolekulare asymmetrische allylische Alkylierung von Indolen: M. Bandini, A. Melloni, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1424–1425.

[53] a) T. Nemoto, Y. Ishige, M. Yoshida, Y. Kohno, M. Kanematsu, Y. Hamada, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5020–5023; b) M. Yoshida, T. Nemoto, Z. Zhao, Y. Ishige, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 859–866.

[54] a) J. García-Fortanet, F. Kessler, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6676–6677; b) S. Rousseaux, J. García-Fortanet, M. A. Del Aguila Sanchez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9282–9285.

[55] Verwandte Pd-katalysierte Desaromatisierungen in racemischer Weise: a) R. B. Bedford, C. P. Butts, M. F. Haddow, R. Osborne, R. F. Sankey, *Chem. Commun.* **2009**, 4832–4834; b) R. B. Bedford, N. Fey, M. F. Haddow, R. F. Sankey, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3649–3651; ein neueres Beispiel einer Pd-katalysierten enantioselektiven desaromatisierenden Arylierung von Indolen: c) K.-J. Wu, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3772–3775.

[56] J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5482–5487.

[57] Diastereoselektive Desaromatisierung von Indolen über eine Iminium-katalysierte Alkylierungs-Cyclisierungs-Kaskade: R. R. Knowles, J. Carpenter, S. B. Blakey, A. Kayano, I. K. Mangion, C. J. Sinz, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 308–311.

[58] a) S. B. Jones, B. Simmons, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13606–13607; b) S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. MacMillan, *Nature* **2011**, 475, 183–188.

[59] Racemische Desaromatisierung eines 2-Vinyltryptamin-Derivats über eine Sequenz aus Diels-Alder-Reaktion und Amincyclisierung: J. Lévy, J. Sapi, J.-Y. Laronze, D. Royer, L. Toupet, *Synlett* **1992**, 601–602.

[60] a) Q. Cai, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8824–8828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8665–8669; b) Q. Cai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3040–3043.

[61] a) O. Lozano, G. Blessley, T. M. del Campo, A. L. Thompson, G. T. Giuffredi, M. Bettati, M. Walker, R. Borman, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8255–8259; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8105–8109; ein neueres Beispiel für eine enantioselektive Desaromatisierung von Thiophen über Fluor- oder Bromcyclisierung: b) V. Rauniyar, A. D. Lackner, G. L. Hamilton, F. D. Toste, *Science* **2011**, 334, 1681–1684; c) Y.-M. Wang, J. Wu, C. Hoong, V. Rauniyar, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12928–12931.

[62] G. Cera, M. Chiarucci, A. Mazzanti, M. Mancinelli, M. Bandini, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1350–1353.

[63] S. Zhu, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10815–10818.

[64] Neuerer Übersichtsartikel: M. Ahamed, M. H. Todd, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5935–5942.

[65] A. Reissert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 1603–1614.

[66] Übersichtsartikel: W. E. McEwen, R. L. Cobb, *Chem. Rev.* **1955**, 55, 511–549.

[67] D. L. Comins, S. Huang, C. L. McArdle, C. L. Ingalls, *Org. Lett.* **2001**, 3, 469–471.

[68] S. Ruchirawat, N. Phadungkul, M. Chuankamnerdkarn, C. Thebtaranonth, *Heterocycles* **1977**, 6, 43–46.

[69] a) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6327–6328; b) M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6801–6808; c) K. Funabashi, H. Ratni, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10784–10785; d) E. Ichikawa, M. Suzuki, K. Yabu, M. Albert, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11808–11809.

[70] Eine neue organokatalytische asymmetrische Desaromatisierung von Azaarenen: T. Liang, J. Xiao, Z. Xiong, X. Li, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3583–3588.

[71] M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6858–6862; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6700–6704.

[72] K. Frisch, A. Landa, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6212–6217; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6058–6063.

[73] Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6686–6687.

[74] A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2006**, 8, 143–146.

[75] Z. Sun, S. Yu, Z. Ding, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9300–9301.

[76] D. A. Black, R. E. Beveridge, B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1906–1910.

[77] M. Á. Fernández-Ibáñez, B. Maciá, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9503–9505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9339–9341.

[78] C. Nadeau, S. Aly, K. Belyk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2878–2880.

[79] M. Breuning, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1559–1562.

[80] R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 184–185.

[81] a) Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2552–2553; b) Q. Liu, T. Rovis, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 598–604.

[82] N. T. Vo, R. D. M. Pace, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 404–405.

[83] R. Leon, A. Jawalekar, T. Redert, M. J. Gaunt, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1487–1490.

[84] M.-Q. Jia, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6363–6365.

[85] a) Q. Gu, Z.-Q. Rong, C. Zheng, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4056–4057; b) Q. Gu, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1519–1522; c) Q. Gu, S.-L. You, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5192–5195.

[86] S. Takizawa, T. M.-N. Nguyen, A. Grossmann, D. Enders, H. Sasai, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5519–5522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5423–5426.

[87] R. Tello-Aburto, K. A. Kalstabakken, K. A. Volp, A. M. Harned, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7849–7859.

[88] B. Han, Y.-C. Xiao, Y. Yao, Y.-C. Chen, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 10387–10389; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10189–10191.

[89] A. Rudolph, P. H. Bos, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5956–5960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5834–5838.

[90] Racemische Cu^{II}-katalysierte oxidative Desaromatisierung von N-Arylamiden: S. Chiba, L. Zhang, J.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7266–7267.

[91] Im Fahnensätrum erschienen mehrere neue relevante Berichte: a) J. Zhang, Z. Chen, H.-H. Wu, J. Zhang, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1817–1819; b) Q. Cai, C. Liu, X.-W. Liang, S.-L. You, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4588–4590; c) Z. Zhang, J. C. Antilla, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11948–11952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11778–11782; d) G. Özüdür, T. Schubach, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4990–4993; e) D. M. Rubush, M. A. Morges, B. J. Rose, D. H. Thamm, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13554–13557; f) H. Jiang, C. Rodríguez-Esrich, T. K. Johansen, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 10417–10420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10271–10274; g) Q.-L. Xu, L.-X. Dai, S.-L. You, *Chem. Sci.* **2012**, 3, DOI: 10.1039/C2SC21085A; h) M.-Q. Jia, C. Liu, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, DOI: 10.1021/jo3022555.