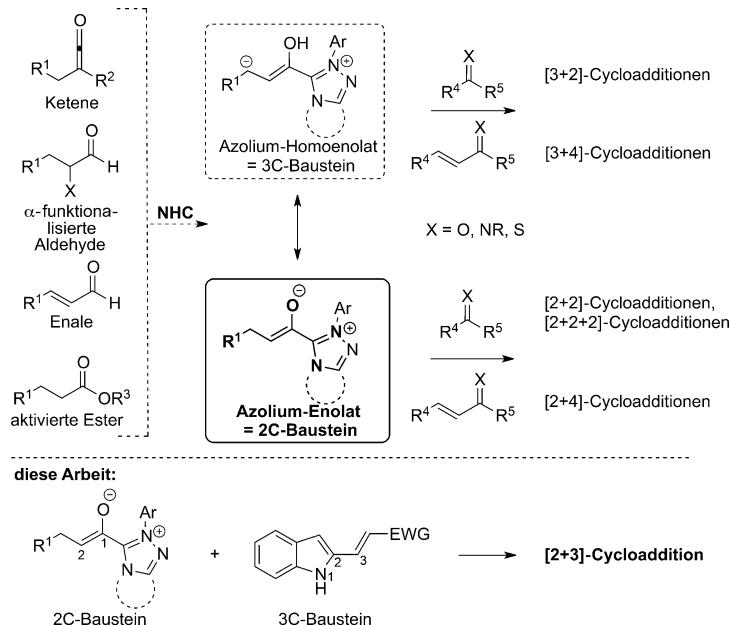


Asymmetrische Synthese von Pyrroloindolonen über eine durch N-heterocyclische Carbene katalysierte [2+3]-Anellierung von α -Chloraldehyden mit Nitrovinylinolenen**

Qijian Ni, Huan Zhang, André Grossmann, Charles C. J. Loh, Carina Merkens und Dieter Enders*

Professor Manfred T. Reetz zum 70. Geburtstag gewidmet

N-Heterocyclische Carbene (NHCs) sind eine herausragende Klasse von Organokatalysatoren und von großer Bedeutung wegen ihrer Fähigkeit, die Polarität von Aldehyden umzukehren.^[1] Trotz dieser einzigartigen Reaktivität blieben die Anwendungen der NHC-Katalyse lange auf einfache α^1 -d¹-Umpolungen, wie sie bei Benzoin- und Stetter-Reaktionen zu finden sind, beschränkt. Da bei diesen Pionierreaktionen aber nach wie vor Fragen offen sind, bleiben sie ein Forschungsgegenstand.^[2,3] Ein großer Durchbruch für die NHC-Katalyse waren die Entdeckung der α^3 -d³-Umpolung sowie gekoppelte NHC-Transformationen im letzten Jahrzehnt.^[4g-o] 2004 beschrieben die Gruppen um Glorius, Bode und Rovis unabhängig voneinander aus α -funktionalisierten Aldehyden synthetisierte Homoenolate sowie Acylazolium-Spezies als reaktive, von NHCs abgeleitete Intermediate.^[4] Nur ein Jahr später berichteten Reynolds und Rovis über Azolium-Enolate als reaktive NHC-basierte Spezies, die aus α -Chloraldehyden hergestellt wurden.^[5] Aktuelle Arbeiten zeigen mehr und mehr, dass diese drei reaktiven Intermediate aus denselben Substraten, wie Ketenen, α -funktionalisierten Aldehyden, Enalen und aktivierten Estern, hergestellt werden können (Schema 1).^[1] Diese Vielfalt konnte durch die Entdeckung der oxidativen Umwandlung von NHC-Addukten sogar noch erweitert werden.^[1r,6] Dieses Konzept ermöglichte den Einsatz nicht-funktionalisierter Aldehyde als Vorstufen für Homoenolate,



Schema 1. NHC-katalysierte Cycloadditionen. EWG = elektronenziehende Gruppe.

Azolium-Enolate oder Acylazolium-Spezies in Gegenwart eines externen Oxidans. Zusammengefasst kann das gewünschte NHC-Intermediat selektiv in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, aber unabhängig vom gewählten Substrat generiert werden.

Innerhalb eines breiten Spektrums von Reaktionsmodi bilden formale Cycloadditionen eine bedeutende Untergruppe der NHC-Katalyse, durch die verschiedene N- und O-Heterocyclen mit signifikanter biologischer Aktivität synthetisiert werden können.^[1] In diesem Zusammenhang führt jedes NHC-basierte Intermediat zu ganz bestimmten Reaktionen. So sind α,β -ungesättigte Acylazolium-Spezies prädestiniert für [3+3]-Claisen-Additionen,^[7] während mit Homoenolat-Intermediaten gewöhnlich [3+2]- und seit kurzem auch [3+4]-Cycloadditionen beobachtet wurden (Schema 1).^[8] Die größte Vielfalt wird jedoch durch Azolium-Enolate erreicht, die zu [2+2],^[9] [2+2+2],^[10] und [2+4]-Cycloadditionen^[11] führen können (Schema 1). Andererseits sind [2+3]-Cycloadditionen^[12] mit NHC-Enolaten selten, da NHC-Enolate im Unterschied zu Homoenolat-Intermediaten keine Umkehrung der Polarität aufweisen. Folglich ist die

[*] Q. Ni, Dr. A. Grossmann, C. C. J. Loh, Prof. Dr. D. Enders

Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: enders@rwth-aachen.de

H. Zhang
Nara Institute of Science and Technology (NAIST), Ikoma (Japan)
C. Merkens
Institut für Anorganische Chemie, RWTH Aachen (Deutschland)

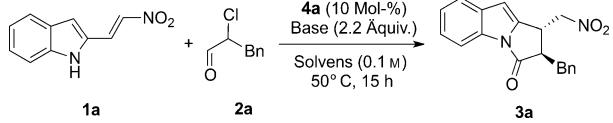
[**] Wir danken der BASF SE und der ehemaligen Degussa AG für die Bereitstellung von Chemikalien. Q.N. ist dankbar für ein CSC-Stipendium. Die finanzielle Unterstützung der DFG wird dankbar anerkannt (Stipendien für A.G. und C.M., Internationales Graduiertenkolleg „Selectivity in Chemo- and Biocatalysis“-SeleCa). Weiterhin danken wir Dr. Gongqiang Li für seine Hilfe bei der Synthese einer Katalysatorvorstufe.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201305957> zu finden.

Reaktion zu solchen [2+3]-Produkten mit ungerader Zahl an Kohlenstoffatomen im Ring nur möglich, wenn der 3C-Baustein umgekehrte Polarität zeigt. Unseres Wissens wurden bisher nur zwei Publikationen zu diesem Thema veröffentlicht: Ye et al. beschrieben eine hoch enantioselektive [2+3]-Cycloaddition von Ketenen an Oxaziridine unter Bildung von Oxazolin-4-onen.^[12a] Weiterhin zeigten Wang et al., dass Indol-2-carbaldehyde mit α -Cyclopropylaldehyden zu racemischen Pyrroloindolonen reagieren können.^[12b] Diese Reaktionsklasse ist bisher also nur wenig in der Literatur vertreten. Im Zuge unserer eigenen Studien auf dem Gebiet der NHC-Katalyse stellten wir uns 2-Nitrovinylindole als geeignete Substrate für eine formale [2+3]-Cycloaddition mit einem NHC-Enolat, das aus einem α -funktionalisierten Chloraldehyd generiert werden sollte, vor (Schema 1, unten). Hierbei verursacht die elektronenziehende Nitrovinylgruppe eine Umkehrung der Polarität an C3, was zu einer Umpolung dieser NCC-Einheit führt. Wir berichten hier über unsere Ergebnisse zu dieser sehr seltenen, hoch enantioselektiven [2+3]-Anellierung zu wertvollen 1*H*-Pyrrolo[1,2-*a*]indol-3(2*H*)-onen.

Wir begannen die Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen mit einem Test verschiedener Basen (Tabelle 1, Nr. 1–8). Anorganische Basen wie NaOAc, K₂CO₃ und K₃PO₄ führten zu exzellenten Diastereoselektivitäten und *ee*-Werten der gewünschten Produkte (Tabelle 1, Nr. 1–4). Ähnliche Ergebnisse wurden mit organischen Amin-Basen wie DMAP, DIPEA und NEt₃ erzielt, die zudem höhere Ausbeuten lieferten (Tabelle 1, Nr. 6–8). Unter allen getesteten Basen konnte nur mit DBU keine Produktbildung beobachtet

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



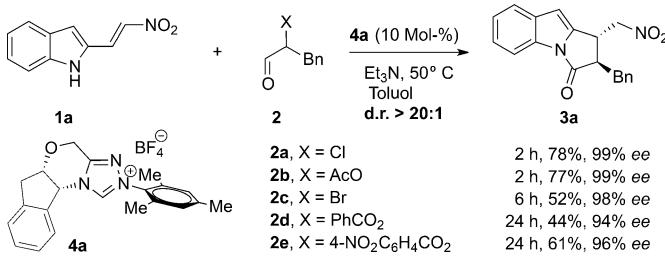
Nr.	Solvans	Base	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1	Toluol	NaOAc	56	15:1	99
2	Toluol	K ₂ CO ₃	58	>20:1	99
3	Toluol	Cs ₂ CO ₃	26	>20:1	99
4	Toluol	K ₃ PO ₄	50	>20:1	99
5	Toluol	DBU	k.R.	–	–
6	Toluol	DMAP	42	>20:1	92
7	Toluol	DIPEA	38	>20:1	98
8 ^[e]	Toluol	NEt ₃	78	>20:1	99
9 ^[f]	Toluol	NEt ₃	61	>20:1	99
10	CH ₂ Cl ₂	NEt ₃	62	>20:1	98
11	THF	NEt ₃	33	>20:1	98
12	CHCl ₃	NEt ₃	66	>20:1	96
13	EtOAc	NEt ₃	52	>20:1	99
14 ^[g]	Toluol	NEt ₃	73	>20:1	93

[a] Reaktionsbedingungen: 1a (0.2 mmol), 2a (0.4 mmol), 4a (10 Mol-%), Base (2.2 Äquiv.), Solvens (2 mL), bei 50°C für 15 h. [b] Ausbeute des isolierten Produkts 3 nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie. [d] Der *ee*-Wert wurde durch HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. [e] Die Reaktionszeit betrug 2 h. [f] Es wurden 5 Mol-% 4a verwendet. [g] Die Reaktion wurde im 5-mmol-Maßstab durchgeführt. DBU = 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en, Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, k.R. = keine Reaktion.

werden (Tabelle 1, Nr. 5). Im nächsten Schritt wurden, unter Verwendung von NEt₃ als Base, verschiedene Solventien getestet. Auch wenn Diastereoselektivitäten und *ee*-Werte stets exzellent waren, wurde keine weitere Verbesserung der Ausbeute gegenüber der Reaktion in Toluol beobachtet (Tabelle 1, Nr. 10–13).

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Produkte wurde eine Röntgenstrukturanalyse von 3e durchgeführt, wodurch wir die beschriebenen 1*H*-Pyrrolo[1,2-*a*]indol-3(2*H*)-one 3 eindeutig als 1*S*,2*R*-konfiguriert bestimmen konnten (siehe Hintergrundinformationen).^[13] Die erhaltene *trans*-Konfiguration steht im Gegensatz zu unserem früheren Bericht über die TMS-Prolinol-basierte Synthese dieser Substanzklasse.^[14] Abschließend testeten wir die besten Reaktionsbedingungen dieser Optimierung im Gramm-Maßstab (Tabelle 1, Nr. 14). Tatsächlich wurde 3a in einer Ausbeute von 1.2 g (73 %) mit guter Diastereo- und Enantioselektivität erhalten (d.r. > 20:1, 93 % *ee*).

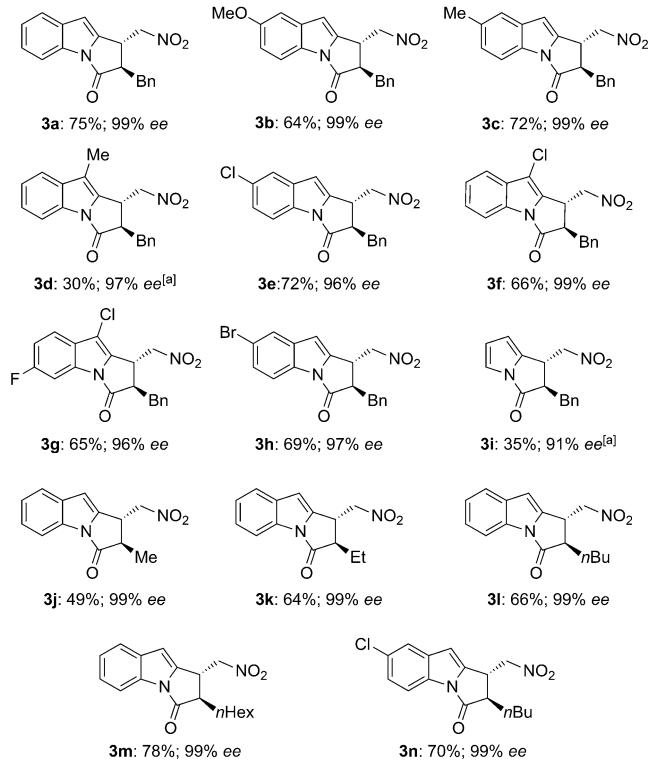
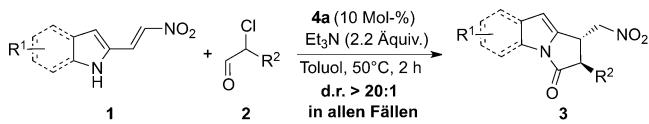
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersuchten wir den Einfluss verschiedener Abgangsgruppen in α -Position zur Carbonylgruppe des Aldehyds auf Reaktivität und Selektivität.^[15] Tatsächlich lieferte die Reaktion der 2-Nitrovinylindole mit unterschiedlich α -funktionalisierten Aldehyden 2a–e dasselbe Produkt 3a. Wie in Schema 2 ge-



Schema 2: Einfluss der funktionellen Gruppe von 2 auf Ausbeute, Diastereo- und Enantioselektivität.

zeigt, verliefen alle Reaktionen problemlos und führten zu exzellenten Diastereoselektivitäten (> 20:1) und *ee*-Werten (94–99 % *ee*), während deutliche Schwankungen der Ausbeuten beobachtet wurden. Im Fall von 2a und 2b wurden dieselben guten Ausbeuten nach nur 2 h erreicht. Wurden jedoch die Aldehyde 2c–e verwendet, konnten selbst nach längeren Reaktionszeiten von bis zu 24 h nur moderate Ausbeuten (44–61 %) erzielt werden.

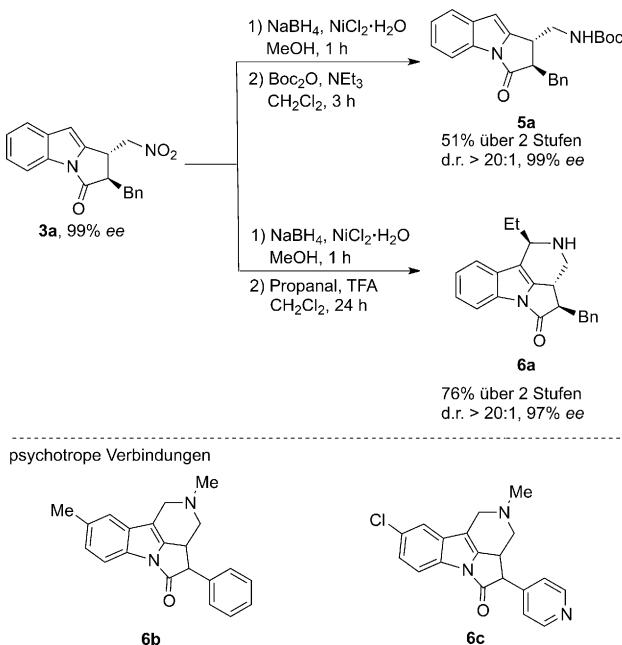
Anschließend testeten wir verschiedene Nitrovinylindole. 1. Wie in Schema 3 gezeigt, verläuft die Reaktion problemlos mit einer Reihe von Indol-Substraten 1 mit elektronenziehenden oder -schiebenden Gruppen. Meist wurden die Produkte 3a–h in guten Ausbeuten mit exzellenten Diastereo- (> 20:1) und Enantioselektivitäten (96–99 % *ee*) erhalten. Die einzige Ausnahme bildete die Reaktion zu 3d, das nur in 30 % Ausbeute erhalten wurde. Dies könnte mit der sterischen Hinderung der Methylgruppe an C3 zusammenhängen. Sogar das Pyrrol-Derivat 1i reagierte mit exzellenter Selektivität, wenn auch in eher geringer Ausbeute, zum 1*H*-Pyrrolizin-3(2*H*)-on 3i. Weiterhin wurden *N*-Me-geschützte Nitrovinylindole getestet, mit denen allerdings weder die voll-



Schema 3. Bandbreite der Nitrovinylindole **1**. Alle Reaktionen wurden im 0.5-mmol-Maßstab durchgeführt. Ausbeuten der isolierten Produkte **3** nach Säulenchromatographie. Die Diastereomerenverhältnisse wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Die *ee*-Werte wurden durch HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. [a] Die Reaktionszeit betrug 24 h.

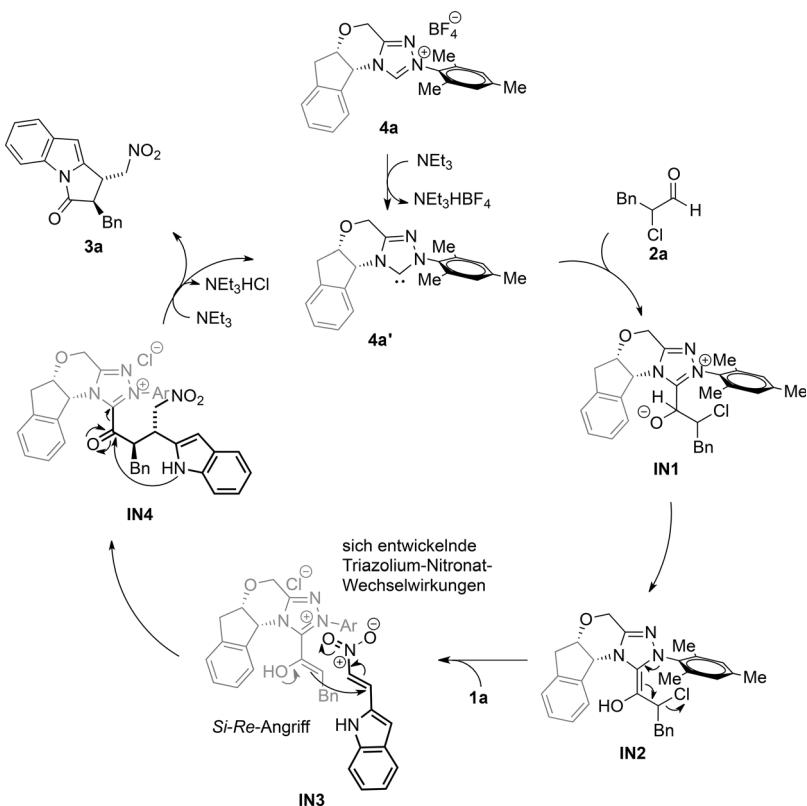
ständige Anellierung noch die Michael-Reaktion stattfand. Wir erweiterten das Substratspektrum der α -Chloraldehyde **2**, wobei alle Aldehyde mit unverzweigten Alkylketten die gewünschten Produkte in 49–78% Ausbeute mit exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten (**3j–n**) lieferten.

Die Pyrrol[1,2-*a*]-indol-Einheit ist ein bedeutendes Strukturmerkmal in vielen bioaktiven Molekülen.^[16] Mit dem vorliegenden *trans*-disubstituierten **3a** wurden verschiedene Transformationen durchgeführt (Schema 4). So wurde die Nitrogruppe zu einer primären Aminogruppe reduziert und anschließend mit einer Boc-Gruppe (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) in moderater Ausbeute geschützt, wobei Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis exzellent blieben. Das tetracyclische Pyrrol[1,2-*a*]indol-Gerüst **6a** wurde durch Reduktion der Nitrogruppe mit nachfolgender Pictet-Spengler-Reaktion in einer Gesamtausbeute von 76% sowie mit exzellerter Diastereo- und Enantioselektivität (d.r. > 20:1, 97% *ee*) hergestellt.^[17] Substanzen dieser Klasse erregten kürzlich Aufmerksamkeit, als sie als psychotrope Stoffe^[18] sowie als Mittel gegen Herz-, Gefäß- und Nierenstörungen getestet wurden (Schema 4, unten).



Schema 4. Oben: Derivatisierung von **3a**; unten: Beispiele für psychotrope Substanzen mit diesem Grundgerüst.

Schema 5 zeigt einen postulierten Katalysezyklus: Zunächst entsteht durch Deprotonierung des Triazoliumsalzes **4a** das freie Carben **4a'**. Die nucleophile Addition des NHC-Organokatalysators **4a'** an den α -Chloraldehyd **2a** liefert das Zwitterion **IN1**. Bekanntermaßen wird aus diesem Addukt das Breslow-Intermediat **IN2**^[20] durch eine [1,2]-H-Verschiebung, die aus zwei intermolekularen Protonenaustauschprozessen resultiert,^[21] gebildet. Die Eliminierung des Chlorids führt zur Bildung der Enol-Struktur, hier als Intermediat **IN3** dargestellt. Wir schließen die direkte Bildung der Enolat-Struktur durch direkte basenvermittelte Eliminierung am zwitterionischen Intermediat **IN1** nicht vollständig aus. Es ist aber wahrscheinlich, dass die Bildung des Breslow-Intermediats schneller stattfindet als die Chlorid-Eliminierung durch eine schwache Base wie Triethylamin. Im Einklang mit vorherigen Berichten über formale [2+2]- und [2+4]-Cycloadditionen mit NHC-Enolaten nehmen wir an, dass die Enol-Struktur in **IN3** Z-Konfiguration hat.^[9,11] Dies lässt sich wahrscheinlich durch die starke 1,3-Allyl-Spannung zwischen N-heterocyclicchem Carben und der Enol-Einheit begründen.^[22] Das chirale Rückgrat des NHC in **IN3** schirmt effizient die *Re*-Seite der Enolat-Spezies ab, sodass die Michael-Addition nur von der *Si*-Seite aus erfolgen kann. Das Nitrovinylindol nähert sich mit seiner *Re*-Seite an.^[23] Während dieser Michael-Addition könnten die positive Ladung des Triazolium-Rings sowie die negative Ladung des Nitronats zusätzlich stabilisierend wirken,^[24] woraus die beobachtete *trans*-Selektivität der beschriebenen Reaktion resultiert. Der Katalysezyklus wird durch die intramolekulare Lactamisierung des Intermediats **IN4** geschlossen, wobei Katalysator und **3a** als Produkt abgespalten werden. Dies kann entweder direkt nach Protonierung des zwischenzeitlich gebildeten Nitronats oder durch eine [4+2]-Cycloaddition geschehen, wobei eine Oxazin-Struktur durchlaufen wird.^[25]



Schema 5. Vorgeschlagener Mechanismus.

Wir haben einen asymmetrischen NHC-katalysierten Zugang zu *trans*-disubstituierten Pyrroloindolonen **3** entwickelt. Die gewünschten Produkte wurden in moderaten bis guten Ausbeuten mit exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten. Weitere Transformationen der Produkte **3** führen zu neuen Strukturen mit möglicher biologischer Aktivität. Mechanistisch handelt es sich um eine neue Methode zur [2+3]-Annellierung, die eine Michael-Addition der in situ generierten Enolat-Spezies eines α -funktionalisierten Aldehyds an ein Nitroalken **1** mit nachfolgendem Ringschluss des Indol-N-Atoms mit dem Acylazolium-Carboxy-Äquivalent umfasst. Die Erweiterung des Spektrums sowie Anwendungen dieser neuen Methode werden derzeit von uns untersucht.

Experimentelles

Unter Schutzgas wurden das (*E*)-2-(2-Nitrovinyl)-1*H*-indol **1** (0.5 mmol, 1.0 Äquiv.) und Triazoliumsalz **4a** (0.05 mmol, 10 Mol-%) in 5 mL Toluol gelöst. Anschließend wurden 2-Chloraldehyd **2** (1 mmol, 2.0 Äquiv.) und Triethylamin (1.1 mmol, 2.2 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 50°C gerührt, bis vollständiger Umsatz gemäß Dünnschichtchromatographie erreicht war. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (*n*-Pentan/Diethylether 10:1) wurde das gewünschte Produkt **3** als gelbes Öl oder Feststoff erhalten.

Eingegangen am 9. Juli 2013
Online veröffentlicht am 2. Oktober 2013

Stichwörter: Anellierung ·
Asymmetrische Synthesen · Indol-Derivate ·
N-Heterocyclische Carbene · Organokatalyse

- [1] Übersichten und Highlights zur NHC-Katalyse: a) H. Stetter, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 695–704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 639–647; b) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534–541; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606–5655; d) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3046–3058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988–3000; e) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2691–2698; f) M. J. Fuchter, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12286–12294; g) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1182–1195; h) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 786–791; i) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5336–5346; j) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8130–8132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7982–7983; k) N. T. Patil, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1797–1799; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1759–1761; l) D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 53–57; m) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3511–3522; n) J. Douglas, G. Churchill, A. D. Smith, *Synthesis* **2012**, 44, 2295–2309; o) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 320–332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 314–325; p) J. Izquierdo, G. E. Hutson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 11854–11866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11686–11698; q) H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1617–1639; r) C. E. I. Knapke, A. Imami, A. Jacobi von Wangenheim, *ChemCatChem* **2012**, 4, 937–941; s) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4906–4917.
- [2] Veröffentlichungen über Benzoin-Reaktionen der letzten zwei Jahre: a) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6006–6008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5904–5906; b) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8094–8097; c) L.-H. Sun, Z.-Q. Liang, W.-Q. Jia, S. Ye, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 5915–5918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5803–5806; d) K. Thai, S. M. Langdon, F. Bilodeau, M. Gravel, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2214–2217.
- [3] Veröffentlichungen über Stetter-Reaktionen der letzten zwei Jahre: a) X. Fang, X. Chen, H. Lv, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11986–11989; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11782–11785; b) M. Gravel, E. Sanchez-Larios, K. Thai, F. Bilodeau, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4942–4945; c) D. A. DiRocco, E. L. Noey, K. N. Houk, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2441–2444; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2391–2394; d) A. Bhunia, S. R. Yetra, S. S. Bhojude, A. T. Biju, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2830–2833; e) N. E. Wurz, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16297–16301; f) M.-Q. Jia, C. Liu, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10996–11001; g) T. Soeta, Y. Tabatake, Y. Ukaji, *Tetrahedron* **2012**, 68, 10188–10193; h) M.-Q. Jia, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6363–6365.
- [4] a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6331–6334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6205–6208; b) K. Y.-K. Chow, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8126–8127; c) N. T. Reynolds, J. R. deAlaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9518–9519; d) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14370–14371.

- [5] N. T. Reynolds, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406–16407.
- [6] NHC-Katalyse in Gegenwart eines externen Oxidans: a) B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 371–374; b) J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8855–8858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727–8730; c) S. De Sarkar, A. Studer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9452–9455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9266–9269; d) S. D. Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1190–1191; e) S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995; f) Y.-C. Xin, S.-H. Shi, D.-D. Xie, X.-P. Hui, P.-F. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6527–6531; g) A. Biswas, S. D. Sarkar, R. Fröhlich, A. Studer, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4966–4969; h) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2422–2425; i) R. S. Reddy, J. N. Rosa, L. F. Veiros, S. Caddick, P. M. P. Gois, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3126–3129; j) S. Kuwano, S. Harada, R. Oriez, K.-i. Yamada, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 145–147; k) P. Arde, B. T. Ramanjaneyulu, V. Reddy, A. Saxena, R. V. Anand, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 848–851; l) A. Biswas, S. De Sarkar, L. Tebben, A. Studer, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5190–5192; m) S. Iwahana, H. Iida, E. Yashima, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8009–8013; n) T. Uno, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1901–1903; o) E. E. Finney, K. A. Ogawa, A. J. Boydston, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12374–12377; p) J. Mo, R. Yang, X. Chen, B. Tiwari, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 50–53; q) X. Zhao, K. E. Ruhl, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12496–12499; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12330–12333; r) J. Mo, L. Shen, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8750–8753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8588–8591; s) S. De Sarkar, A. Biswas, R. C. Samanta, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4664–4678.
- [7] [3+3]-Claisen-Additionen: a) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176–14177; b) L. Candish, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4836–4839; c) J. Kaeobamrung, J. Mahatthananchai, P. Zheng, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810–8812; d) B. Wanner, J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5378–5381; e) Z.-Q. Zhu, X.-L. Zheng, N.-F. Jiang, X. Wan, J.-C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8670–8672; f) L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 380–383; g) S. E. Allen, J. Mahatthananchai, J. W. Bode, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12098–12103; h) J. Mahatthananchai, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 494–503.
- [8] [3+2]-Cycloadditionen mit Homoenoaten: a) Lit. [4a]; b) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 984–988; c) Y. Matsuoka, Y. Ishida, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2985–2989; d) Y. Matsuoka, Y. Ishida, D. Sasaki, K. Saigo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9215–9222; e) O. Winkelmann, C. Nather, U. Luning, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 553–556; f) Y. Li, X.-Q. Wang, C. Zheng, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2009**, 5823–5825; g) M. Rose, A. Notzon, M. Heitbaum, G. Nickerl, S. Paasch, E. Brunner, F. Glorius, S. Kaskel, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4814–4816; h) L.-H. Sun, L.-T. Shen, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10136–10138; i) P. Verma, P. A. Patni, R. B. Sunoj, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5606–5613; j) W. Yao, M. Bian, G. Wang, C. Ma, *Synthesis* **2011**, 1998–2002; k) D. T. Cohen, C. C. Eichman, E. M. Phillips, E. R. Zarefsky, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7421–7425; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7309–7313; aktuelles Beispiel einer [3+4]-Cycloaddition: H. Lv, W.-Q. Jia, L.-H. Sun, S. Ye, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8769–8772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8607–8610.
- [9] [2+2]-Cycloadditionen mit NHC-Enolaten: a) Y.-R. Zhang, L. He, X. Wu, P.-L. Shao, S. Ye, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277–280; b) N. Duguet, C. D. Campbell, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108–1113; c) L. He, H. Lv, Y.-R. Zhang, S. Ye, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101–8103; d) X.-L. Huang, X.-Y. Chen, S. Ye, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7585–7587; e) X.-N. Wang, P.-L. Shao, H. Lv, S. Ye, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4029–4031; f) P. V. G. Reddy, S. Tabassum, A. Blanrue, R. Wilhelm, *Chem. Commun.* **2009**, 5910–5912; g) C. Awasthi, L. D. S. Yadav, *Synlett* **2010**, 1783–1788; h) X.-N. Wang, Y.-Y. Zhang, S. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1892–1895; i) T. Wang, X.-L. Huang, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5007–5011; j) X.-N. Wang, L.-T. Shen, S. Ye, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6382–6385; k) T.-Y. Jian, L. He, C. Tang, S. Ye, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9270–9273; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9104–9107.
- [10] Aktuelles Beispiel einer [2+2+2]-Addition mit NHC-Enolaten: X.-N. Wang, L.-T. Shen, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8388–8390.
- [11] [2+4]-Cycloadditionen mit NHC-Enolaten: a) M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418–8420; b) M. He, G. J. Uc, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088–15089; c) T.-Y. Jian, P.-L. Shao, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2381–2383; d) J. Kaeobamrung, M. C. Kozlowski, J. W. Bode, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 20661–20665; e) P.-L. Shao, X.-Y. Chen, L.-H. Sun, S. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2316–2318; f) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4694–4697; g) X. Fang, X. Chen, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4708–4711; h) L. Hao, Y. Du, H. Lv, X. Chen, H. Jiang, Y. Shao, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2154–2157; i) T.-Y. Jian, L.-H. Sun, S. Ye, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10907–10909; j) L. Yang, F. Wang, P. J. Chua, Y. Lv, L.-J. Zhong, G. Zhong, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2894–2897; k) T.-Y. Jian, X.-Y. Chen, L.-H. Sun, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 158–163.
- [12] [2+3]-Cycloadditionen mit NHC-Enolaten: a) P.-L. Shao, X.-Y. Chen, S. Ye, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8590–8594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8412–8416; b) L. Li, D. Du, J. Ren, Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 614–618.
- [13] CCDC946742 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [14] D. Enders, C. Wang, X.-N. Yang, G. Raabe, *Synlett* **2011**, 469–472.
- [15] a) K. B. Ling, A. D. Smith, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 373–375; b) Y.-M. Zhao, M. S. Cheung, Z. Lin, J. Sun, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10505–10509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10359–10363.
- [16] a) A. P. Kozikowski, D. Ma, J. Brewer, S. Sun, E. Costa, E. Romeo, A. Guidotti, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2908–2920; b) J. L. Adams, R. S. Garigipati, M. Sorenson, S. J. Schmidt, W. R. Brian, J. F. Newton, K. A. Tyrrell, E. Garver, L. A. Yodis, M. Chabot-Fletcher, M. Tzimas, E. F. Webb, J. J. Breton, D. E. Griswold, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5035–5046; c) M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, A. N. Tackie, C. H. Phoebe, R. L. Johnson, D. Minick, R. C. Crouch, G. E. Martin, C. W. Andrews, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 789–797; d) L. S. Fernandez, M. L. Sykes, K. T. Andrews, V. M. Avery, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, *36*, 275–279; e) J. Guellaumel, S. Leonce, A. Pierre, P. Renard, B. Pfeiffer, L. Peruchon, P. B. Arimondo, C. Monneret, *Oncol. Res.* **2003**, *13*, 537–549; f) G. A. Elmegeed, A. R. Baioumy, O. M. E. Abdel-Salam, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1285–1292; g) I. Ngantchou, B. Nyasse, C. Denier, C. Blonski, V. Hannaert, B. Schneider, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3495–3498.
- [17] Die relative Konfiguration von **5a** wurde durch NOE-Messungen bestimmt; Details siehe Hintergrundinformationen.
- [18] A. A. Protter, S. Chakravarty, (Meditation Technologies Inc.), Int. Patent WO2012/112961A1, August 23, **2012**.
- [19] S. Chakravarty, P. B. Hart, R. P. Jain, (Meditation Technologies Inc.), Int. Patent WO2011/103485A1, August 25, **2011**.
- [20] a) A. Berkessel, S. Elfert, V. R. Yatham, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörer, J. H. Teles, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12537–12541; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12370–12374; b) C. J. Collett,

- R. S. Massey, O. R. Maguire, A. S. Batsanov, A. C. O'Donoghue, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1514–1522.
- [21] K. J. Hawkes, B. F. Yates, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5563–5570.
- [22] Computerrechnungen zu NHC-Enolaten: a) K. Tang, J. Wang, X. Cheng, Q. Hou, Y. Liu, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6249–6255; b) K. Tang, J. Wang, Q. Hou, X. Cheng, Y. Liu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 942–947.
- [23] T. Dudding, K. N. Houk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5770–5775.
- [24] Übersicht über Wechselwirkungen zwischen aromatischen Substanzen: a) T. Rovis, J. M. Um, D. A. DiRocco, E. L. Noey, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11249–11254; b) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
- [25] Verwandter Fall: C.-Y. Zhu, X.-M. Deng, X.-L. Sun, J.-C. Zheng, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2008**, 738–740.