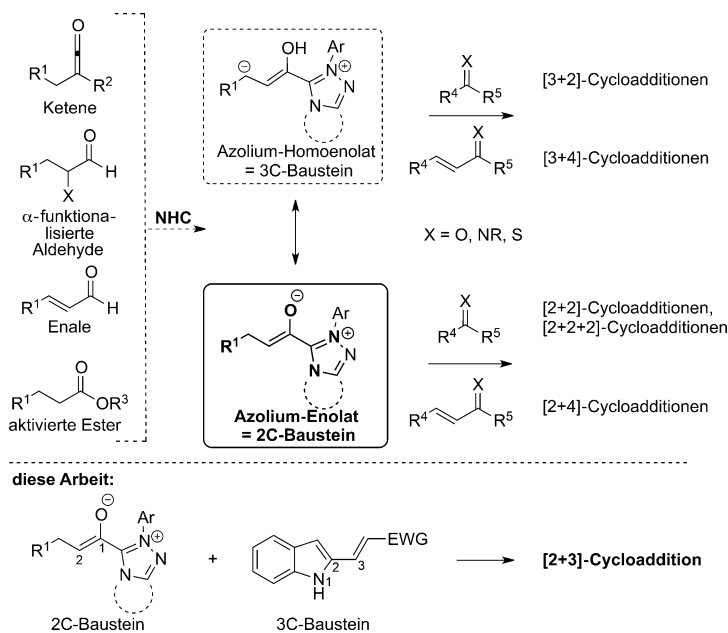


Asymmetrische Synthese von Pyrroloindolonen über eine durch N-heterocyclische Carbene katalysierte [2+3]-Anellierung von α -Chloraldehyden mit Nitrovinylindolen**

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 -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 -d³-Umpolung sowie gekoppelte NHC-Transformationen im letzten Jahrzehnt.^[1g-o] 2004 beschrieben die Gruppen um Glorius, Bode und Rovis unabhängig voneinander aus α -funktionalisierten Aldehyden synthetisierte Homo-enolate 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 Homo-enolate,



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 Homo-enolat-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 Homo-enolat-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-Bau- stein umgekehrte Polarität zeigt. Unseres Wissens wurden bisher nur zwei Publikationen zu diesem Thema veröffent- licht: 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-carbaldehyd mit α -Cyclopropylaldehyden zu race- mischen Pyrroloindolonen reagieren können.^[12b] Diese Re- aktionsklasse ist bisher also nur wenig in der Literatur ver- treten. Im Zuge unserer eigenen Studien auf dem Gebiet der NHC-Katalyse stellten wir uns 2-Nitrovinylindole als geeig- nete 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.

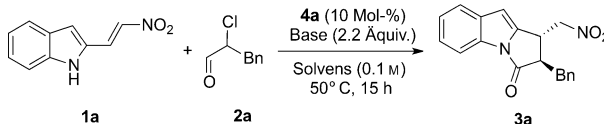
Wir begannen die Suche nach geeigneten Reaktionsbe- dingungen mit einem Test verschiedener Basen (Tabelle 1, Nr. 1–8). Anorganische Basen wie NaOAc, K₂CO₃ und K₃PO₄ führten zu exzellenten Diastereoselektivitäten und *ee*-Werten der gewünschten Produkte (Tabelle 1, Nr. 1–4). Ähnliche Ergebnisse wurden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

werden (Tabelle 1, Nr. 5). Im nächsten Schritt wurden, unter Verwendung von NEt₃ als Base, verschiedene Solventien ge- testet. 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 Pro- dukte wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **3e** durchge- führt, 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 Re- aktionsbedingungen 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 unter- suchten 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-

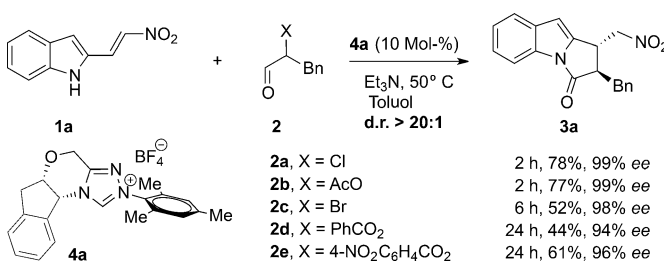
Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



Nr.	Solvens	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.

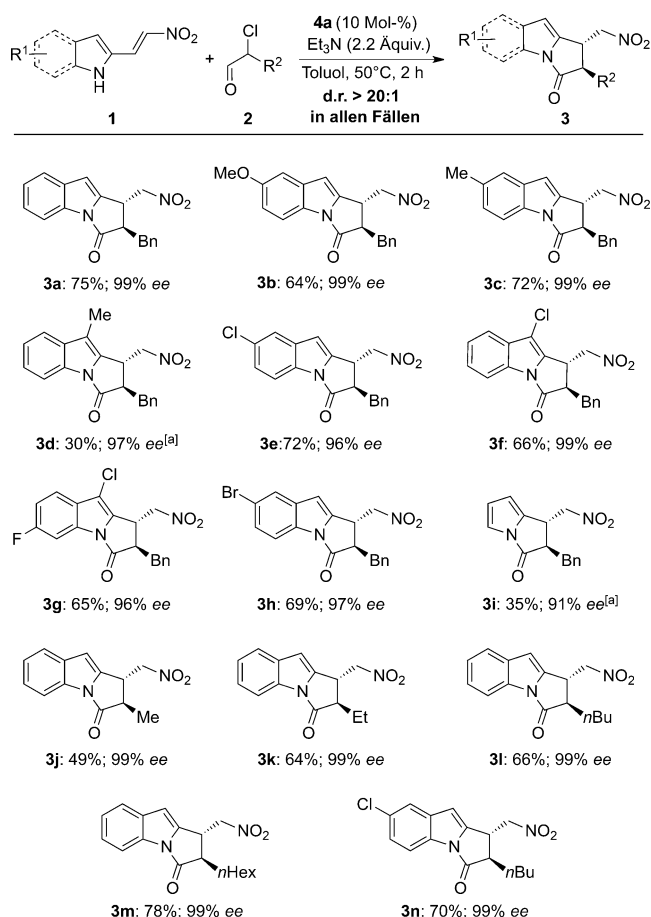
Angew. Chem. 2013, 125, 13806–13811



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.

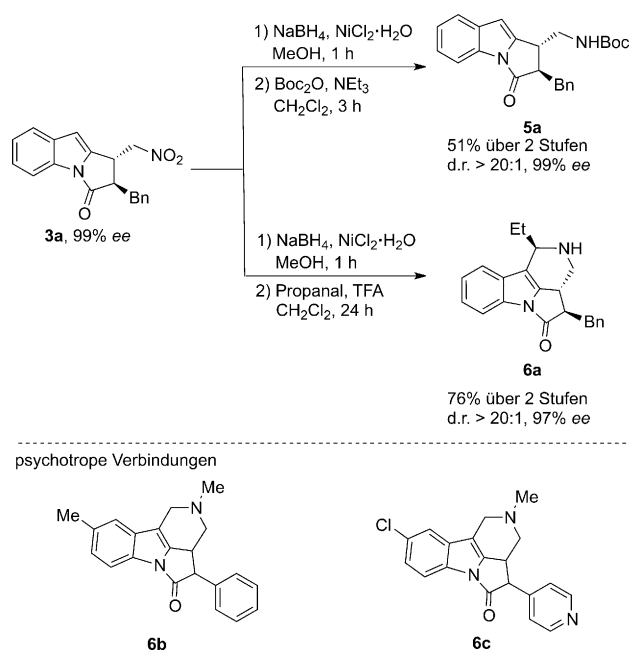
Anschließend testeten wir verschiedene Nitrovinylindole **1**. Wie in Schema 3 gezeigt, verläuft die Reaktion problemlos mit einer Reihe von Indol-Substraten **1** mit elektronenziehenden oder -schiebenden Gruppen. Meist wurden die Produkte **3a–h** in guten Ausbeuten mit exzellenten Diastereo- (> 20:1) 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.

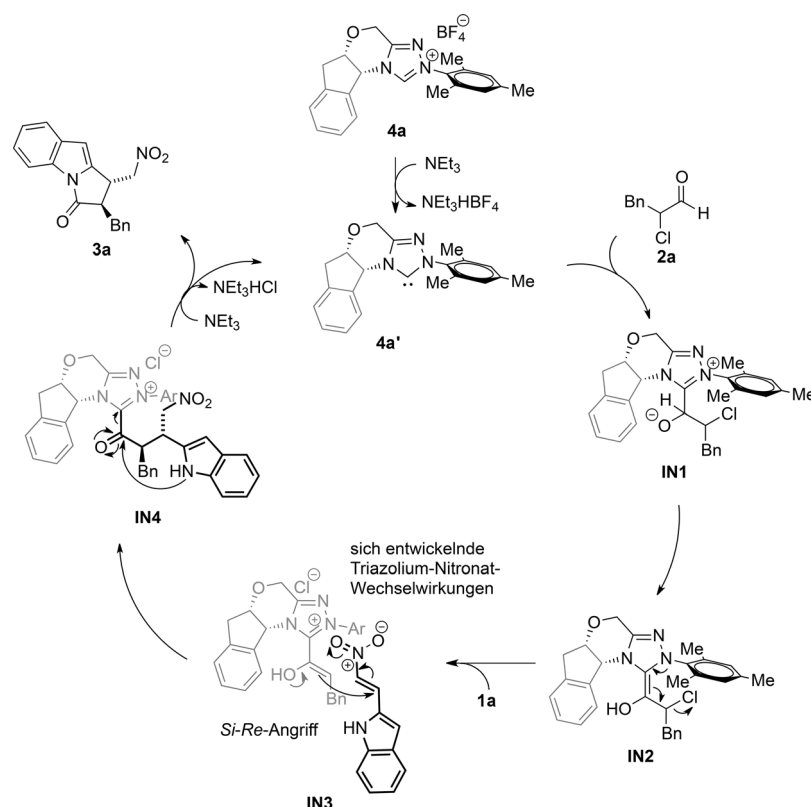
ständige Anellierung noch die Michael-Reaktion stattfand. Wir erweiterten das Substratspektrum der α -Chloraldehyde **2**, wobei alle Aldehyde mit unverzweigten Alkylketten die gewünschten Produkte in 49–78% Ausbeute mit exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten (**3j–n**) lieferten.

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 exzellenter 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).^[19]



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 Triazoliumsals **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-heterocyclischem 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** führten zu neuen Strukturen mit möglicher biologischer Aktivität. Mechanistisch handelt es sich um eine neue Methode zur [2+3]-Anellierung, 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 Triazoliumsalm **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. Knappke, A. Imami, A. Jacobi von Wangelin, *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. Bhojgude, 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 Homo-enolaten: 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. Guellaume, 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. Baiuomy, 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, (Medivation Technologies Inc.), Int. Patent WO2012/112961A1, August 23, **2012**.
- [19] S. Chakravarty, P. B. Hart, R. P. Jain, (Medivation 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.
-