

Konjugierte Umpolung von β,β -disubstituierten Enalen durch duale Katalyse mit N-heterocyclischen Carbenen und Brønsted-Säuren: einfacher Aufbau benachbarter, quartärer Stereozentren**

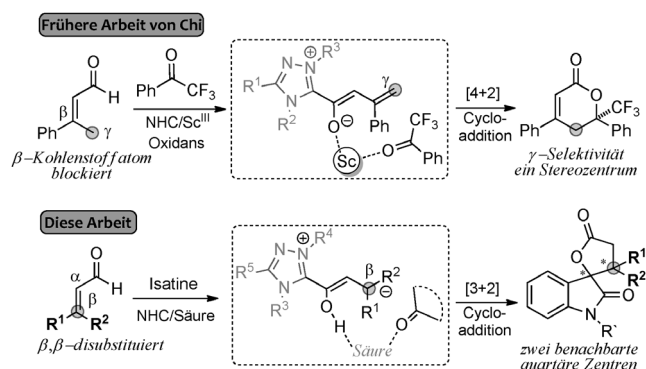
Jun-Long Li, Basudev Sahoo, Constantin-G. Daniliuc und Frank Glorius*

Abstract: Ein sterisch gehindertes Homoenolat wurde durch NHC-katalysierte, konjugierte Umpolung von β,β -disubstituierten Enalen generiert und in einer direkten, stereoselektiven Anellierung mit Isatinen eingesetzt. Diese Strategie bietet einen effizienten Zugang zu spirocyclischen Oxindolen, die zwei hochsubstituierte, benachbarte, quartäre Stereozentren enthalten. Die Verwendung einer Brønsted-Säure als Cokatalysator erwies sich als entscheidend für sowohl ausgezeichnete Reaktivität als auch hohe Stereoselektivität.

Moleküle mit komplexer Struktur und anspruchsvollen Synthesen sind im Bereich der biologisch aktiven Naturstoffe und der Pharmazeutika sehr verbreitet.^[1] Daher haben sich Chemiker stets der Entwicklung neuer Konzepte und Strategien, die sich mit unbekannten Reaktivitäten beschäftigen, gewidmet, um so die Herausforderungen der organischen Synthese zu meistern.^[2] Trotzdem ist die Konstruktion quartärer Stereozentren,^[3] besonders die einstufige Synthese von Verbindungen mit benachbarten, tetrasubstituierten Kohlenstoff-Stereozentren, noch immer problematisch. Die Schwierigkeit, solche Zentren zu bilden, ist in der großen sterischen Überfrachtung begründet, die durch die vier Nicht-Wasserstoff-Substituenten entsteht. Um Lösungen für dieses fordernde Problem zu finden, sind rationales Design und die Erforschung potenter, katalytischer Systeme sehr gefragt.

Im Lauf des letzten Jahrzehntes wurde die Organokatalyse durch N-heterocyclische Carbene (NHC) aufgrund der einmaligen Möglichkeit, die natürliche Reaktivität funktionseller Gruppen umzukehren, ausgiebig untersucht und so ein unkonventioneller Zugang zu einem Satz an Umpolungsreaktionen gefunden.^[4] 2004 entdeckten wir und die Gruppe um Bode eine einzigartige a^3-d^3 -Umpolung von α,β -ungesättigten Aldehyden durch NHC-Katalyse und berichteten unabhängig

voneinander über das Konzept der „konjugierten Umpolung“.^[5] Ausgehend davon wurden bedeutende Fortschritte^[4] auf diesem Gebiet gemacht, wobei man sich vor allem auf die Untersuchung verschiedenster π -Systeme wie Carbonylverbindungen,^[6] Aldimine,^[7] Ketimine,^[8] N-Phenylnitrone^[9] und N-Acylhydrazone^[10] als Elektrophile fokussierte. Erstaunlich ist, dass in der großen Mehrheit der Fälle die Auswahl der geeigneten Substrate für die konjugierte Umpolung auf einfache Enale beschränkt ist. Die Untersuchung verschiedener Arten von Enalsubstraten ist recht eingeschränkt und befindet sich immer noch in ihren Anfängen. Kürzlich haben Chi und Mitarbeiter eine elegante, NHC-katalysierte [4+2]-Anellierung von β,β -disubstituierten Enalen mit Trifluormethylketonen in Gegenwart externer Oxidationsmittel entwickelt.^[11a] Die Substituenten am β -Kohlenstoffatom des Enals wurden ursprünglich eingefügt, um durch die sterische Überfrachtung Homoenolatreaktivitäten zu unterdrücken.^[11] Das Ergebnis war allerdings, dass die Reaktivität des modifizierten Enals durch Oxidation problemlos vom β -Kohlenstoffatom in die γ -Position übertragen wurde (Schema 1).



Schema 1. Aktivierung von β,β -disubstituierten Enalen durch NHC-Katalyse.

Unserem anhaltenden Interesse und unserer Arbeit im Bereich der NHC-Umpolungskatalyse folgend, vermuteten wir, dass die a^3-d^3 -Umpolungsreaktivität von β,β -disubstituierten Enalen zurückerhalten werden kann, wenn entweder die Elektronendichte des entsprechenden Breslow-Intermediates erhöht wird oder eine Strategie zur dualen Aktivierung angewendet wird. Derartige Reaktionen würden eine effiziente und geradlinige Strategie zur Synthese von Produkten mit zumindest einem quartären Stereozentrum darstellen.

Spirocyclische Oxindole sind ein privilegiertes Grundgerüst in der medizinischen Chemie, da sie breite Anwendung bei der Entdeckung nützlicher biologischer Hilfsmittel und

[*] Dr. J.-L. Li, B. Sahoo, Dr. C.-G. Daniliuc, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut, NRW Graduate School
of Chemistry, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.html>

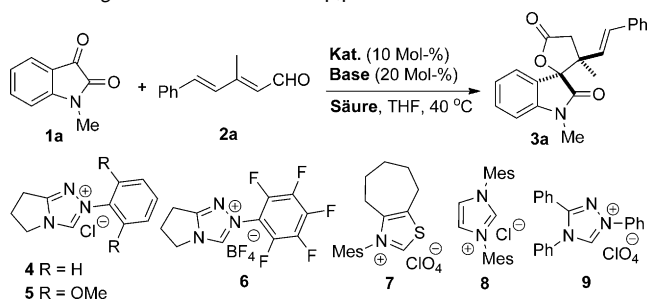
[**] Wir danken für finanzielle Unterstützung durch die Alexander von Humboldt-Stiftung (J.-L.L.), den Europäischen Forschungsrat im Rahmen des 7. Forschungsrahmenprogrammes der Europäischen Kommission (FP7 2007-2013/ERC Grant agreement no. 25936), die DFG (Leibniz-Preis) und die NRW Graduate School of Chemistry (B.S.). Wir danken auch Dr. Matthew N. Hopkinson für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201405178> zu finden.

neuartiger Therapeutika finden.^[12] Für eine Vielfalt von Verbindungen mit einem solchen Motiv wurde bereits demonstriert, dass sie vielversprechende Bioaktivitäten gegen Krebs^[13a,b] oder HIV^[13c] haben oder dass sie die Aktivität von K⁺-Kanälen beeinflussen.^[13d] Dies berücksichtigend haben wir uns entschlossen, die konjugierte Umpolung durch NHCs als Strategie für die direkte Synthese von Spirooxindol-Grundgerüsten mit quartärem Stereozentrum zu untersuchen (Schema 1).

Zunächst haben wir die Reaktion von *N*-Methylisatin (**1a**) mit dem β,β -disubstituierten Enal **2a** in der Gegenwart von Triazoliumpräkatalysator **4** und von 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) in THF untersucht. Unter diesen Bedingungen wurde das gewünschte Spirooxindol- γ -Butyrolacton **3a** in 66 % Ausbeute erhalten; allerdings war die Diastereoselektivität gering. Jedoch konnten sowohl die Reaktivität als auch die Diastereoselektivität erhöht werden, wenn Essigsäure als Cokatalysator verwendet wurde (Tabelle 1, Nr. 1). Zwar wurde über die Verwendung von Brønsted-Säuren in der NHC-Organokatalyse bereits früher berichtet, allerdings sind Beispiele, bei denen die Diastereoselektivität verbessert wird, selten.^[7c,14]

Tabelle 1: Optimierung der NHC-katalysierten, diastereoselektiven Anellierung von Isatin **1a** mit dem β,β -disubstituierten Enal **2a**.^[a]



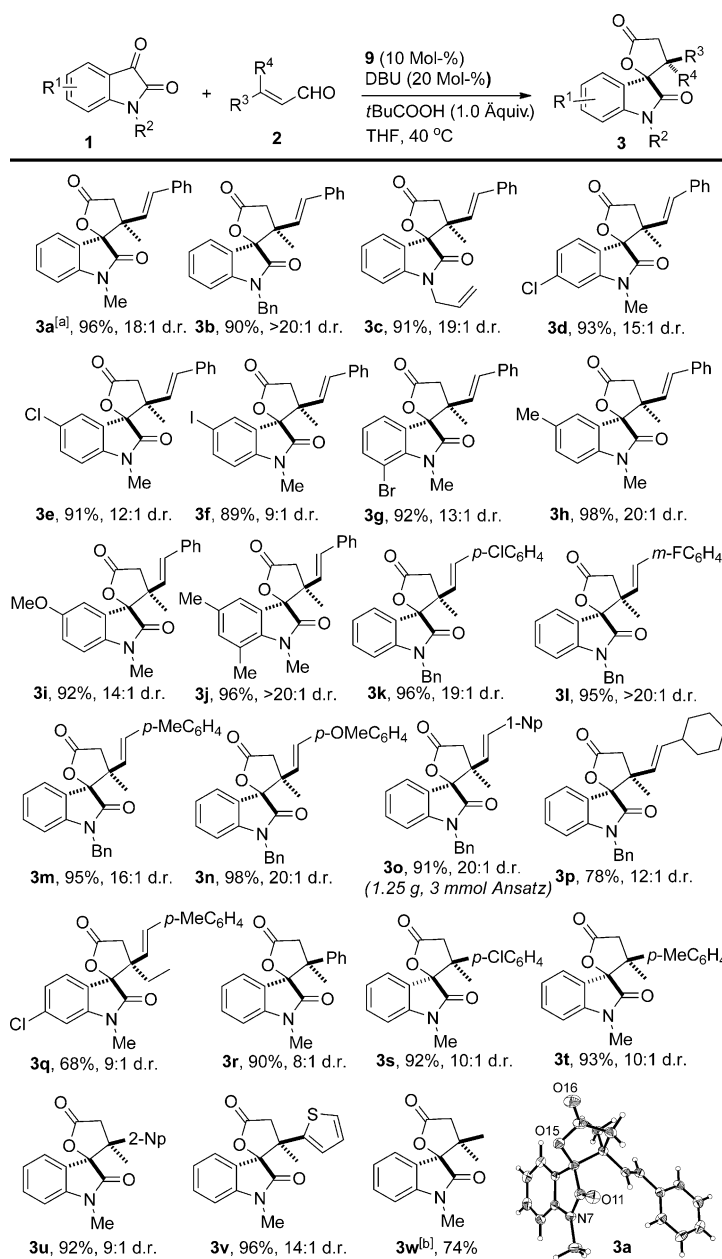
Nr.	Kat.	Base	Säure	Ausb. [%] ^[b]	d.r. ^[c]
1 ^[d]	4	DBU	keine	66 (84)	2:1 (6:1)
2 ^[d]	5	DBU	keine	99 (99)	1.2:1 (4:1)
3 ^[d]	6	DBU	keine	– (16)	n.b. ^[f] (4:1)
4 ^[d]	7	DBU	keine	– (64)	n.b. (1:1)
5 ^[d]	8	DBU	keine	20 (99)	2:1 (7:1)
6 ^[d]	9	DBU	keine	– (99)	n.b. (17:1)
7 ^[e]	9	DBU	AcOH	99	10:1
8 ^[f]	9	DBU	AcOH	42	4:1
9 ^[g]	9	DBU	AcOH	99	17:1
10 ^[h]	9	K ₃ PO ₄	AcOH	99	17:1
11	9	KOAc	AcOH	99	14:1
12	9	Et ₃ N	AcOH	99	17:1
13	9	DIPEA	AcOH	70	15:1
14	9	DBU	<i>o</i> FBA	99	17:1
15	9	DBU	<i>t</i> BuCOOH	99	18:1
16	9	DBU	TsOH	–	n.b.

[a] Falls nicht anders vermerkt, wurden die Reaktionen mit Isatin **1a** (0.1 mmol), β,β -disubstituiertem Enal **2a** (0.15 mmol), NHC-Präkatalysator (0.01 mmol), Base (0.02 mmol) und Säure (0.1 mmol) in THF (1.0 mL) 6 h bei 40 °C durchgeführt. [b] NMR-Ausbeute mit internem Standard. [c] d.r.-Wert durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [d] Die Daten in Klammern wurden durch Verwendung von Essigsäure als Cokatalysator erhalten. [e] Mit 0.05 mmol Essigsäure. [f] Mit 0.02 mmol Essigsäure. [g] Mit 0.15 mmol Essigsäure. [h] 50 Mol-% K₃PO₄ wurden wegen der geringen Löslichkeit in THF verwendet. [i] Nicht bestimmt.

Das elektronenreichere Triazoliumsalz **5**^[15] zeigte eine bemerkenswerte Reaktivität, aber eine schlechte Selektivität, die zumindest ein wenig durch die Zugabe von Essigsäure verbessert werden konnte (Tabelle 1, Nr. 2). Das Triazoliumsalz **6**, mit einem elektronenziehenden Substituenten ausgestattet,^[15] der Thiazoliumpräkatalysator **7** und das Imidazoliumsalz **8** waren keine geeigneten Katalysatoren für die Modellreaktion, wenn keine Säure zugegeben wurde; ganz im Gegenteil dazu konnte das Produkt in moderaten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden, wenn das duale Katalysatorsystem angewendet wurde; allerdings waren die Diastereoselektivitäten immer noch nicht zufriedenstellend (Tabelle 1, Nr. 3–5). Erfreulich war, dass das monocyclische Triazoliumsalz **9** zusammen mit Essigsäure herausragende Reaktivität wie auch Selektivität lieferte, wobei kein Produkt in Abwesenheit der Säure beobachtet wurde (Tabelle 1, Nr. 6). Eine Verringerung der Säuremenge auf 0.5 oder 0.2 Äquivalente führte zu niedriger Ausbeute und niedrigerem d.r.-Wert (Tabelle 1, Nr. 7 bzw. 8). Allerdings konnte die Kontrolle über die Diastereoselektivität durch Verwendung von 1.5 Äquivalenten Essigsäure nicht weiter verbessert werden (Tabelle 1, Nr. 9).

Basen wie Kaliumphosphat, Kaliumacetat, Triethylamin und Hünigs Base (Diisopropylethylamin, DIPEA) wurden ebenfalls getestet, allerdings ohne bessere Ergebnisse zu erhalten (Tabelle 1, Nr. 10–13). Ein ähnliches Resultat wurde beobachtet, wenn *o*-Fluorbenzoesäure (*o*FBA) verwendet wurde; ein etwas höherer d.r.-Wert wurde erhalten, wenn die sterisch anspruchsvollere Pivalinsäure genutzt wurde (Tabelle 1, Nr. 14 bzw. 15). Stärkere Säuren wie *p*-Toluolsulfonsäure (TsOH) führten zum Einbruch der Reaktivität, wahrscheinlich durch Protonierung des basischen NHC-Katalysators (Tabelle 1, Nr. 16).

Unter den optimierten Bedingungen untersuchten wir die Substratbreite dieses Anellierungsprozesses. Wie in Schema 2 gezeigt, wurden verschiedene Schutzgruppen am Stickstoffatom des Isatins gut toleriert, und die Produkte wurden in exzellenten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erhalten (**3a–3c**). Eine Bandbreite von *N*-Methyl-geschützten Isatinen **1** mit verschiedenen elektronenschiebenden und elektronenziehenden Gruppen funktionierte gut in dieser Reaktion, und im Allgemeinen wurden gute Ergebnisse erhalten (**3d–3j**). Variation der Substitution des Enal-Phenylrings hatte nur einen eingeschränkten Effekt auf das Ergebnis der Reaktion (**3k–3n**). Weiterhin wurden Enale mit Naphthalin(Np)- oder Cyclohexylgruppen als kompatibel mit dem katalytischen System identifiziert (**3o,p**). Ein Enalsubstrat mit einer β -Ethylgruppe konnte ebenfalls in das gewünschte Produkt mit zwei quartären Zentren umgesetzt werden, wenn auch in geringerer Ausbeute aufgrund sterischer Hinderung (**3q**). Wesentlich ist, dass Zimtaldehyd mit β,β -Disubstitution eine bemerkenswerte Reaktivität zeigten und die entsprechenden Produkte mit zufriedenstellendem Ergebnis erhalten wurden (**3r–3v**). Der weniger aktivierte 3-Methylcrotonaldehyd, ein vollständig aliphatisches Enal, konnte auch das spirocyclische γ -Lacton-Oxindol ergeben, wenn der elektronenreichere NHC-Präkatalysator **5** verwendet wurde (**3w**). Wir haben weiterhin demonstriert, dass diese Methode auch in einem präparativen Maßstab durchgeführt werden kann, und

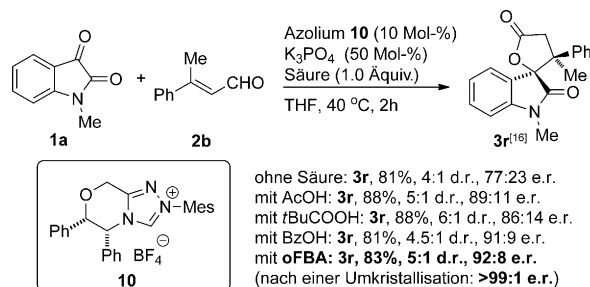


Schema 2. Substratbreite der diastereoselektiven [3+2]-Anellierung. Falls nicht anders vermerkt, wurden die Reaktionen mit Isatin **1** (0.2 mmol), β,β -disubstituiertem Enal **2** (0.3 mmol), NHC-Präkatalysator (0.02 mmol), DBU (0.04 mmol) und Säurekatalysator (0.2 mmol) in THF (2.0 mL) 4–6 h bei 40 °C durchgeführt. Ausbeute des isolierten Produktes nach Säulenchromatographie. Diastereomerenverhältnis durch ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. [a] Konstitution und Konfiguration von **3a** und **3r** wurden durch Röntgenanalyse bestimmt;^[16] die Struktur der anderen Produkte wurden in Analogie zugeordnet. [b] Für vollständig aliphatische Enalsubstrate wurden Triazolium **5** (0.02 mmol) und DBU (0.04 mmol) als katalytisches System verwendet, siehe auch Hintergrundinformationen.

konnten 1.25 g des Produktes **3o** in hoher Ausbeute und mit ausgezeichneter Diastereoselektivität erhalten.

Eine katalytische, enantioselektive Variante des Anellierungsprozesses wurde unter Anwendung des katalytischen Systems aus NHC/Brønsted-Säure untersucht. Dabei zeigte der Säurekatalysator positive Einflüsse auf die Enantiose-

lektivität der Reaktion. Wie in Schema 3 dargestellt, konnte die asymmetrische Anellierung von Isatin **1a** und dem Enal **2b** vom chiralen NHC-Präkatalysator **10** zum enantioangereicherten Spirooxindol **3r** katal-

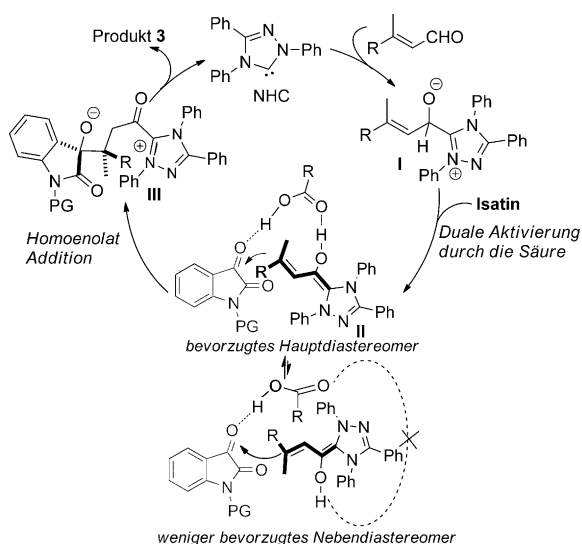


Schema 3. Studien zur Enantioselektivität des Anellierungsprozesses. Mes = Mesityl.^[17]

lysiert werden. Allerdings wurden moderate Diastereoselektivitäten und geringe Enantioselektivitäten (e.r. 77:23) in Abwesenheit einer Säure beobachtet. Im Unterschied dazu verbesserte sich die Enantioselektivität deutlich, wenn zusätzlich eine Säure verwendet wurde (bis zu 30 % Verbesserung des Enantiomerenüberschusses). Schließlich wurde *o*FBA als beste Wahl identifiziert und lieferte **3r** in 83 % Ausbeute an isoliertem Produkt mit leicht verbessertem d.r.-Wert (d.r. 5:1) und guter Enantioselektivität (e.r. 92:8; konnte einfach durch eine Umkristallisation auf e.r. > 99:1 erhöht werden). Auch wenn weitere Optimierungen des dualen Katalysesystems ausfühlich untersucht wurden, konnte bisher keine weitere Verbesserung erreicht werden (Details siehe Hintergrundinformationen), was die Schwierigkeiten einer asymmetrischen konjugierten Umpolung von β,β -disubstituierten Enalen zeigt.

Basierend auf der durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Konfiguration des Produktes **3a** wird ein plausibler Mechanismus vorgeschlagen (Schema 4). Addition des NHC-Katalysators an das Enal liefert das tetraedrische Intermediat **I**, das zur Bildung des Breslow-Intermediates **II** führt.^[15b,18] In der Gegenwart eines Säurekatalysators ist die Reaktion dieser Spezies mit Isatin über zwei verschiedene Prä-Übergangszustand-Anordnungen möglich. Die Bevorzugung des günstigeren Reaktionswegs, der zur Bildung des beobachteten Hauptdiastereomers führt, kann durch das Vorhandensein zweier stabilisierender Wasserstoffbrücken erklärt werden,^[19] die die Annäherung der beiden Reaktionspartner vereinfachen (während es für den weniger bevorzugten Reaktionsweg nur eine dieser Wechselwirkungen gibt). Nach der diastereoselektiven Bildung des Addukts **III** führt ein intramolekularer Angriff des Alkoxids an die Carbonylgruppe zur Entstehung des gewünschten Spirooxindols, und der NHC-Katalysator wird regeneriert.

Wir haben eine effiziente, stereoselektive Anellierung von β,β -disubstituierten Enalen mit Isatinen durch eine duale



Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus für die duale Katalyse mit NHC und Säure. PG = Schutzgruppe.

Katalyse mit NHC und Brønsted-Säure vorgestellt. Die Reaktivität sowie die Diastereo- und Enantioselektivität dieser Reaktion waren stark abhängig vom Säurecokatalysator. Diese Methode bietet einen einfachen Zugang zu vielen spirocyclischen Oxindolen, die zwei sterisch sehr anspruchsvolle, benachbarte, quartäre Kohlenstoffzentren aufweisen. Die beibehaltene a^3 - d^3 -Umpolungsreaktivität von derartig modifizierten Enalen wurde erstmals beobachtet, und es konnte erneut demonstriert werden, dass die NHC-Katalyse in der Lage ist, schwierige Hürden zu überwinden.^[20] Wir hoffen, dass diese Arbeit die Tür zur Verwendung von sterisch anspruchsvollen Substraten in der NHC-Organokatalyse öffnet und dass dies zur Entwicklung neuer Synthesemethoden führt, die einen Zugang zu strukturell komplexen Produkten mit quartären Stereozentren bieten.

Eingegangen am 11. Mai 2014

Online veröffentlicht am 14. August 2014

Stichwörter: Carbene · Duale Katalyse · Quartäre Zentren · Spiroverbindungen · Umpolung

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11929; b) A. Bauer, M. Brönstrup, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 35; c) T. Busch, A. Kirschning, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 318; d) K.-S. Yeung, I. Paterson, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237; e) A. Harvey, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 294.
- [2] a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [3] Übersichtsartikel: a) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363; c) E. A. Peterson, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11943; d) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; e) A. Steven, L. E.

- Overman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5488; f) B. Wang, Y. Q. Tu, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1207; ein aktuelles Beispiel: g) C. Li, B. Breit, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 862; h) Z. Chen, J. Sun, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13593; i) Z.-S. Chen, X.-H. Duan, P.-X. Zhou, S. Ali, J.-Y. Luo, Y.-M. Liang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1370; j) B. Tan, N. R. Candeias, C. F. Barbas III, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 473; k) L. Gao, G.-S. Hwang, D. H. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20708; l) S. Simaan, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4066; m) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128.
- [4] Übersichtsartikel zur NHC-Katalyse: a) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, *510*, 485; b) J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696; c) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906; d) M. Fèvre, J. Pinaud, Y. Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142; e) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511; f) D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 53; g) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314; h) J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 192; i) J. Izquierdo, G. E. Hutson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686; j) H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1617; k) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182; l) H. U. Vora, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 3; m) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336; n) H. U. Vora, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 3; o) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *TCI Mail* **2011**, *149*, 2; p) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 786; q) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 77; r) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55; s) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691; t) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988; u) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; v) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.
- [5] a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370; c) C. Burstein, S. Tschan, X. Xie, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 2418.
- [6] Ausgewählte Beispiele: a) K. P. Jang, G. E. Hutson, R. C. Johnston, E. O. McCusker, P. H.-Y. Cheong, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 76; b) J. Dugal-Tessier, E. A. O'Bryan, T. B. H. Schroeder, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4963; c) L.-H. Sun, L.-T. Shen, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, 10136; d) Y. Li, Z.-A. Zhao, H. He, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1885; e) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, R. Mohan, E. Suresh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 507; f) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736; g) P.-C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520; h) B. Cardinal-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345; i) X. Fang, K. Jiang, C. Xing, L. Hao, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1910; j) W. W. Y. Leong, X. Chen, Y. R. Chi, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1505.
- [7] a) M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131; b) V. Nair, V. Varghese, B. P. Babu, C. R. Sinu, E. Suresh, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 761; c) X. Zhao, D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12466.
- [8] a) M. Rommel, T. Fukuzumi, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17266; b) P. Zheng, C. A. Gondo, J. W. Bode, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 614; c) B. Zhang, P. Feng, L. H. Sun, Y. X. Cui, S. Ye, N. Jiao, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9198; d) H. Lv, B. Tiwari, J. Mo, C. Xing, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5412.

- [9] E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2416.
- [10] D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 766.
- [11] a) J. Mo, X. Chen, Y. R. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8810; b) X. Chen, S. Yang, B.-A. Song, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11134; c) M. Wang, Z. Huang, J. Xu, Y. R. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1214.
- [12] Ausgewählte Übersichtsartikel zu spirocyclischen Oxindolen: a) L. Mander, H.-W. Liu, *Natural Products Structural Diversity II*, Elsevier, New York, **2010**; b) D. Cheng, Y. Ishihara, B. Tan, C. F. Barbas III, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 743; c) G. S. Singh, Z. Y. Desta, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104; d) R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060; e) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; f) B. M. Trost, M. K. Brennan, *Synthesis* **2009**, 3003.
- [13] a) K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, S. Qiu, Y. Ding, W. Gao, J. Stuckey, K. Krajewski, P. P. Roller, Y. Tomita, D. A. Parrish, J. R. Deschamps, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10130; b) M. M.-C. Lo, C. S. Neumann, S. Nagayama, E. O. Perlstein, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16077; c) G. Kumari, M. M. Nutan, S. K. Gupta, R. K. Singh, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1181; d) C.-H. Chou, C.-L. Gong, C.-C. Chao, C.-H. Lin, C.-Y. Kwan, C.-L. Hsieh, Y.-M. Leung, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 830.
- [14] Ausgewählte Beispiele: a) D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10402; b) Z. Fu, H. Sun, S. Chen, B. Tiwari, G. Li, Y. R. Chi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 261; c) S. Kuwano, S. Harada, B. Kang, R. Oriez, Y. Yamaoka, K. Takasu, K. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11485.
- [15] Zum Effekt des *N*-Aryl-Substituenten auf NHCs: a) T. Rovis, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2; b) C. J. Collett, R. S. Massey, O. R. Maguire, A. S. Batsnaov, A. C. O'Donoghue, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1514; c) M. Schedler, R. Fröhlich, C.-G. Daniliuc, F. Glorius, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4164.
- [16] Die Absolutkonfiguration von **3r**, das nach Umkristallisation aus Isopropylalkohol enantiomerenrein war, wurde durch Röntgenanalyse bestimmt. CCDC-1001625 (**3a**) und CCDC-1001626 (**3r**) enthalten 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.
- [17] Mehr Details zur Optimierung des asymmetrischen Anellierungsprozesses finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [18] a) A. Miyashita, A. Kurachi, Y. Matsuoka, N. Tanabe, Y. Suzuki, K. Iwamoto, T. Higashino, *Heterocycles* **1997**, *44*, 417; b) R. Breslow, R. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 699; c) W. Schrader, P. P. Handayani, C. Burstein, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2007**, 716.
- [19] Übersichtsartikel zur Katalyse durch Wasserstoffbrücken: a) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; b) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; c) S.-L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190.
- [20] Für andere, weniger aktivierte Carbonyl-Kupplungspartner (beispielsweise Ethylbenzoylformiat oder 2,2,2-Trifluoracetonphenon) konnte das [3+2]- γ -Lacton unter den aktuellen katalytischen Bedingungen nicht gebildet werden.