

Biomimetische Totalsynthese von Santalin Y**

Sebastian Strych, Guillaume Journot, Ryan P. Pemberton, Selina C. Wang, Dean J. Tantillo* und Dirk Trauner*

Abstract: Eine biomimetische Totalsynthese von Santalin Y, einem strukturell komplexen, jedoch racemischen Naturstoff, wird beschrieben. Ihr Schlüsselschritt ist eine (3+2)-Cycloaddition eines Benzylstilbens an ein „vinyloges Oxidopyrylium“, gefolgt von einer intramolekularen Friedel-Crafts-Reaktion. Diese Kaskade erzeugt das einzigartige Oxafenestran-Gerüst des Zielmoleküls und setzt seine fünf Stereozentren in einem einzigen Vorgang. Unsere Arbeit liefert einen schnellen Zugang zu Santalin Y und klärt dessen biosynthetische Beziehung zu anderen aus rotem Sandelholz isolierten Farbstoffen auf.

Die strukturelle Vielfalt und Komplexität von Naturstoffen trägt viel zur Faszination bei, die sie seit jeher auf Chemiker ausüben. Metaboliten, die mehrere Stereozentren tragen treten gewöhnlich in enantiomerenreiner oder scalemischer Form auf. Komplexe Naturstoffe, die echte Racemate sind, sind dagegen vergleichsweise selten. Es gibt jedoch einige nennenswerte Ausnahmen, von denen eine kleine Auswahl in Abbildung 1 gezeigt ist. Die Bildung dieser Naturstoffe wird häufig mit pericyclischen Reaktionen in Zusammenhang gebracht, wie beispielsweise Diels-Alder-Reaktionen, die bis zu vier Stereozentren in einem einzigen Schritt aus achiralen Vorprodukten aufbauen können. Elektrocyclisierungskaskaden oder Cyclisierungen durch ionische Zwischenstufen können zu ähnlicher oder sogar höherer Komplexität führen. Das Auftreten solcher Reaktionen in Biosynthesewegen wurde durch eine Vielzahl biomimetischer Synthesen belegt. Klassiker, wie beispielsweise die Synthese von Carpanon^[1] und Endiandrinsäure A,^[2] wurden kürzlich durch die Synthesen von Rubioncolin B,^[3] Exiguamin B^[4] und Kingianin A^[5] ergänzt.

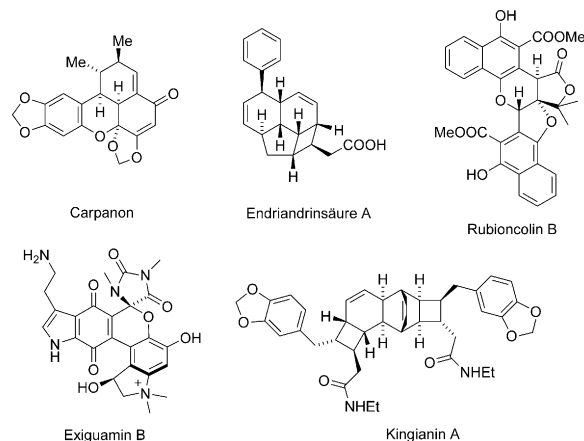


Abbildung 1. Komplexe racemische Naturstoffe, die durch biomimetische Synthesen gebildet wurden.

Santalin Y ist ein weiterer komplexer und zugleich racemischer Naturstoff, der im „Roten Sandelholz“, dem Kernholz von *Pterocarpus santalinus* vorkommt (Abbildung 2 A). Die tiefröte Farbe des hochgeschätzten Materials wird durch eine Serie von Benzoxanthenenonon, nämlich Santalin A, B und Santarubin A, B^[6] bewirkt.

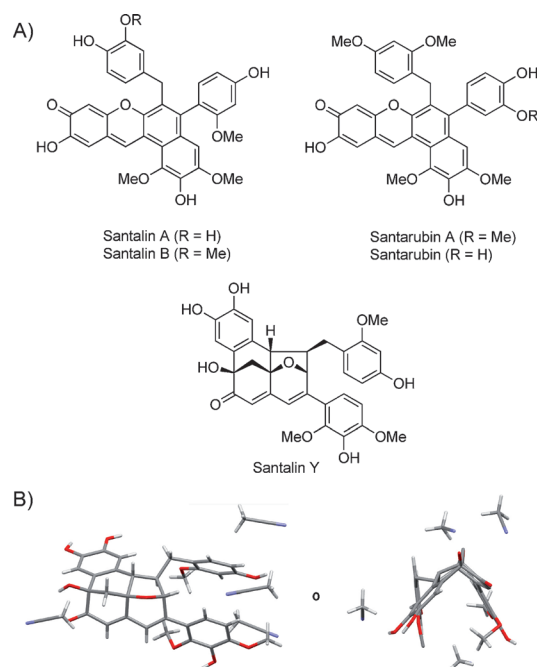


Abbildung 2. A) Die Santaline und Santarubine. B) Röntgenkristallstruktur von Santalin Y (kristallisiert aus Acetonitril) in Draufsicht und Seitenansicht. Einige Wasserstoffatome wurden zur Klarheit entfernt.

[*] Dr. S. Strych,^[‡] Dr. G. Journot,^[‡] Prof. Dr. D. Trauner
Department Chemie und Centre for Integrated Protein Science
Ludwig-Maximilians-Universität München
Butenandtstraße 5–13, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: dirk.trauner@lmu.de
Homepage: <http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/trauner/>

R. P. Pemberton, Dr. S. C. Wang, Prof. Dr. D. J. Tantillo
Department of Chemistry, University of California-Davis
1 Shields Avenue, Davis, CA 95616 (USA)
E-Mail: djtantillo@ucdavis.edu
Homepage: <http://blueline.ucdavis.edu>

Dr. S. C. Wang
Derzeitige Adresse: UC Davis Olive Center (USA)

[‡] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Wir danken dem SFB 749 („Dynamics and Intermediates of Molecular Transformations“) und der US National Science Foundation.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201411350> zu finden.

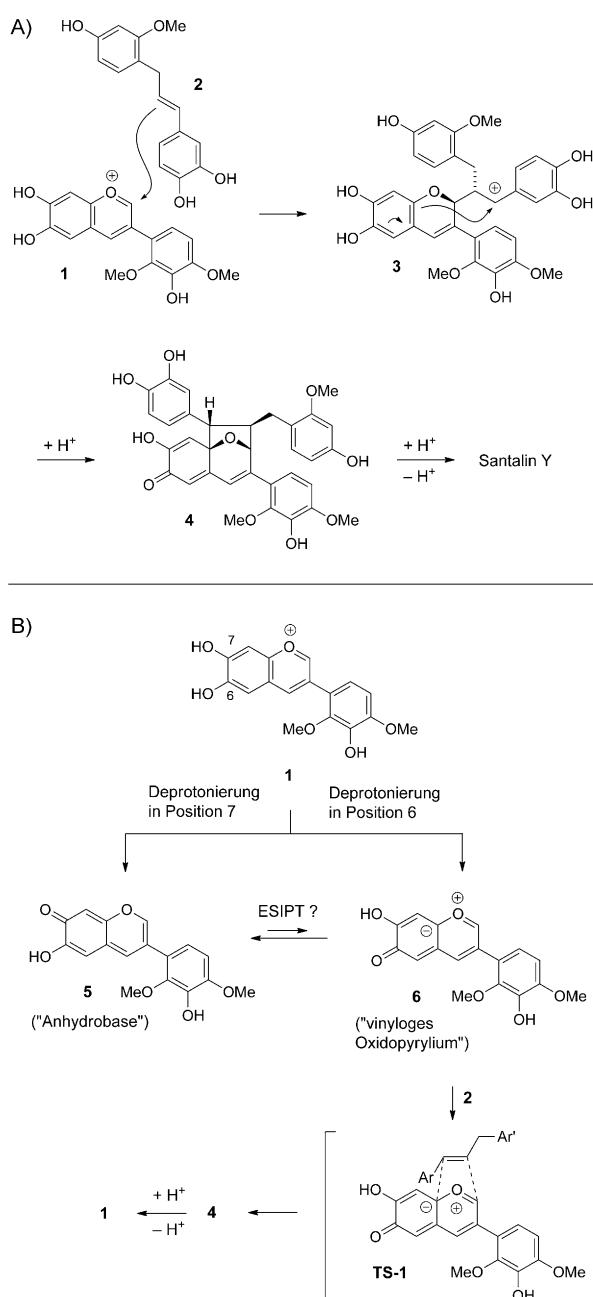
Das gelbe Pigment Santalin Y wurde von Nohara und Mitarbeitern 1995 als eine Nebenkomponekte isoliert.^[7] Abgesehen vom Fehlen der optischen Aktivität weist das Molekül einige Strukturmerkmale auf, die es zu einem attraktiven Ziel für eine chemische Synthese machen. Es hat ein einzigartiges [6,6,5]-Oxafenestran-Gerüst, das eine Catecholeinheit sowie teilweise methylierte Pyrogallol und Resorcinolsubstituenten trägt. Wie man in Abbildung 2B sehen kann, kommen ein bicyclisches und ein tricyclisches Ringsystem in einer nahezu orthogonalen Weise zusammen, um einen „Grat“ zu bilden, der drei der fünf Stereozentren von Santalin Y enthält.

Zusätzlich zu der Isolierung und der Strukturaufklärung von Santalin Y durch NMR-Spektroskopie und Röntgenkristallstruktur stellten Nohara und Mitarbeiter eine Erklärung für dessen biosynthetische Bildung vor.^[7] Gemäß ihrer Hypothese stammt der Naturstoff von einem Isoflavylumion **1** und einem Benzylstilben **2** (Schema 1A). Nukleophiler Angriff von **2** zu **1** würde ein Benzylkation bilden, hier gezeigt als Diastereomer **3**, das anschließend einen Ringschluss unter Dearomatisierung eingehen würde, um eine Tetrahydrofuranzwischenstufe **4** zu erhalten. Eine nachfolgende intramolekulare Friedel-Crafts-Cyclisierung würde den tertiären Alkohol bilden und die Biosynthese von Santalin Y abschließen.

Obwohl diese ionische Kaskade vernünftige biosynthetische Startmaterialien und Reaktivitätsmuster beinhaltet, sind die Diastereoselektivitäten der einzelnen Schritte, wie in Schema 1 gezeigt, zumindest ohne enzymatische Katalyse nicht leicht zu erklären. Deshalb zogen wir einen alternativen Weg in Betracht, der eine konzertierte Cycloaddition umfasst (Schema 1B). Deprotonierung des Isoflavylumions **1** in Position 7 würde die Anhydrobase **5** in einem unter flavonoiden und isoflavonoiden Pflanzenpigmenten wohlbekannten Schritt ergeben.^[8] Alternativ würde die Deprotonierung von **1** in Position 6 eine „vinyloge Oxidopyryliumspezies“ **6** ergeben. Zu Beginn unserer Untersuchungen war nicht klar, ob diese Deprotonierung unter thermischen Bedingungen energetisch überhaupt möglich wäre. Wir nahmen zunächst an, dass die Bildung von **6** einen photochemisch aktivierten ESIPT („excited-state intramolecular proton transfer“) von **5** benötigen würde. Die analoge Bildung einer Oxidopyryliumspezies durch ESIPT, gefolgt von Cycloadditionen, wurde im Detail durch Porco und Kollegen untersucht und wurde kürzlich in einer Totalsynthese von Rocaglamiden verwendet.^[9] Sobald das vinyloge Oxidopyrylium **6** gebildet wird, würde es eine stereospezifische 1,3-dipolare Cycloaddition eingehen, die wiederum **4** ergeben würde und dann, nach abschließendem Friedel-Crafts-Ringschluss, Santalin Y (**1**).

In früheren Arbeiten zur biomimetischen Synthese der Santaline A, B und Santarubine A, B, haben wir eine effiziente Synthese sowohl des Isoflavylumsalzes **8** als auch der Anhydrobase **5** beschrieben.^[8d] Unser Weg, der in Schema 2A zusammengefasst ist, ging von Äpfelsäure und 1,2,4-Triacetoxybenzol (**7**) aus und ergab das Isoflavylum-Perchlorat **8** und die Anhydrobase **5** in 7 bzw. 8 Schritten.

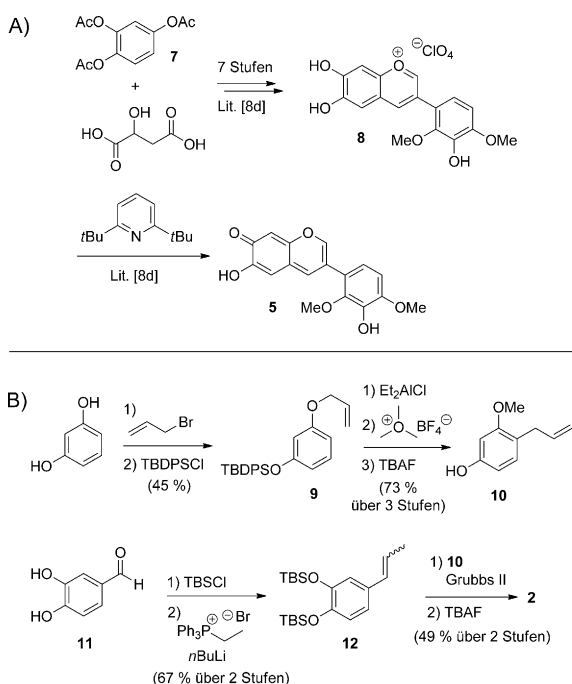
Das entsprechende Benzylstilben **2** wurde, wie in Schema 2B gezeigt, durch Olefin-Kreuzmetathese hergestellt. Monoallylierung von Resorcinol, gefolgt von Schützung der



Schema 1. A) Vorgeschlagener Biosyntheseweg, der zu Santalin Y führt. B) Abänderung des Vorschlags, der einen ESIPT und eine konzertierte Cycloaddition beinhaltet.

verbleibenden phenolischen Hydroxygruppe als Silylether ergab **9**, das eine Lewis-Säure-katalysierte Claisen-Umlagerung einging^[10] und nach Methylierung und Entschützung das Allylresorcinol **10** ergab. Umgekehrt lieferte die Schützung von Catechol **11**, gefolgt von Wittig-Olefinierung, das Stilben **12** als eine untrennbare Mischung der *E*- und *Z*-Isomere (1.7:1). Die Kreuzmetathese von **10** und **12**, gefolgt von globaler Entschützung, gab anschließend das *E*-konfigurierte Benzylstilben **2** als einziges Diastereomer.

Sobald die Bausteine **5**, **8** und **2** vorlagen, versuchten wir zuerst die Synthese von Santalin Y durch photochemisch aktivierten ESIPT,^[11] gefolgt von 1,3-dipolarer Cycloaddition,

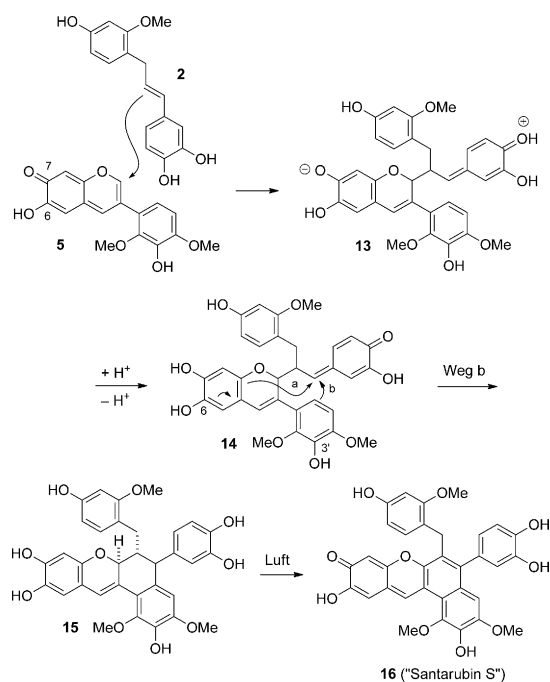


Schema 2. A) Synthese des Isoflavylumsalzes **8** und der Anhydrobase **5**. B) Synthese von Benzylstilben **2**.

wie in Schema 1B beschrieben. Jedoch konnte Santalin Y trotz intensivem Screening von Lösungsmitteln, Lichtquellen und Additiven nie isoliert werden und dieser Ansatz wurde schließlich verworfen (siehe die Hintergrundinformationen).

Da unsere photochemische Strategie ohne Erfolg war, begannen wir thermische Bedingungen zu untersuchen. Wenn Benzylstilben **2** dem Isoflavylum-Perchlorat **8**, das **1** in Noharas Vorschlag entspricht,^[7] ausgesetzt wurde, beobachteten wir die Zersetzung von **2**. Diese Zersetzung wurde der Acidität von **8** zugeschrieben, die eine Polymerisation des Stilbens auslösen könnte. Folglich wurde die schwach basische Anhydrobase **5**, die durch Deprotonierung von **8** erhalten wurde, in Gegenwart des Benzylstilbens **2** in verschiedenen Lösungsmitteln erwärmt. Obwohl Santalin Y niemals unter diesen Bedingungen gefunden wurde, konnten wir häufig das Benzoxanthenon **16** als ein Produkt ermitteln (Schema 3, siehe die Hintergrundinformationen). Zugabe von Lewis- und Brønsted-Säuren ergab unterschiedliche Mengen von **16**, jedoch niemals Santalin Y. Die Bildung von **16** verläuft vermutlich über einen nukleophilen Angriff von **2** auf die Anhydrobase **5**. Das resultierende Addukt, hier gezeigt ohne Berücksichtigung der Stereochemie, könnte anschließend über einen Protontransfer die Verbindung **14** bilden. Die Deprotonierung dieser Zwischenstufe und Cyclisierung nach Weg b (wobei Weg a zu Santalin Y führen würde), gefolgt von Oxidation des labilen Produkts **15** durch Luft, ergibt anschließend Verbindung **16**. Benzoxanthenon **16** wurde nicht als Naturstoff beschrieben, weist aber starke Ähnlichkeit mit Santarubin A und B auf.^[6a] Wenn es aus natürlichen Materialien isoliert werden würde, schlagen wir vor, die stark gefärbte Verbindung „Santarubin S“ zu nennen.

Bei der näheren Betrachtung des in Schema 3 gezeigten Mechanismus realisierten wir, dass wir einen Weg finden

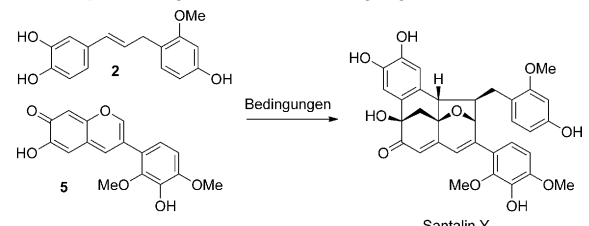


Schema 3. Bildung des Benzoxanthenon **16** („Santarubin S“) durch eine unbeabsichtigte Cyclisierung.

mussten, um die Cyclisierung des Zwischenprodukts **14** in Richtung des Wegs a zu lenken. Wir folgerten, dass dies mit einem bifunktionalen Organokatalysator^[12] erreicht werden könnte, der die Anhydrobase **5** gegenüber nukleophilem Angriff durch Wasserstoffbrückenbildung zu der Carbonylfunktion an C7 aktivieren könnte und anschließend die phenolische Hydroxygruppe an C6 deprotonieren könnte. Tatsächlich konnten wir erstmals die Bildung von Santalin Y beobachten, als wir racemischen Takemoto-Katalysator **17**^[12k,13] in THF-Lösung einsetzten (Tabelle 1, Ansatz 1). Jedoch stellte sich heraus, dass diese Reaktion schwer zu reproduzieren war und die Löslichkeit unserer Ausgangsmaterialien in THF gering war. Deshalb machten wir uns auf die Suche nach besseren Lösungsmitteln, die ebenfalls als Wasserstoffbindungsdonoren dienen, Protontransfer vermitteln und ionische Zwischenstufen stabilisieren können. Dabei stellte sich Trifluorethanol (TFE) als das am besten geeignete heraus. Sobald eine äquimolare Mischung von **2** und **5** in TFE-Lösung 20 Mol-% von **17** bei -20°C ausgesetzt wurde, bildete sich Santalin Y in 45 % Ausbeute (NMR-spektroskopisch bestimmt; Ansatz 2). Unter Verwendung einer stöchiometrischen Menge an Katalysator **17** konnte das Ergebnis der Reaktion nicht signifikant verändert werden (Ansatz 4), wohingegen eine Konzentrationserhöhung vorteilhaft war (Ansatz 5). Schreiners Organokatalysator **18**^[12i,14] war unwirksam, womit die Wichtigkeit der basischen Funktionalität von **17** betont wird (Ansatz 3). Zugabe einer externen Base, wie beispielsweise Et_3N verbesserte die Ausbeute weiter (Ansatz 6). Sobald die Reagentien bei Raumtemperatur anstatt -20°C zugegeben wurden, beobachteten wir hingegen eine Verminderung der Ausbeute (Ansatz 7).

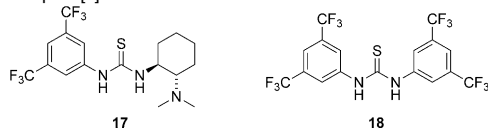
Als nächstes ließen wir den Organokatalysator **17** weg und führten die Reaktion in TFE-Lösung und in Gegenwart

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.



Ansatz ^[a]	Additive (Äquiv.)	Lösungsmittel	Konz. [M]	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]
1	17 (0.2)	THF	0.015	−20 °C	0–20
2	17 (0.2)	TFE	0.015	−20 °C	45
3	18 (0.2)	TFE	0.015	−20 °C	0
4	17 (1)	TFE	0.015	−20 °C	43
5	17 (0.2)	TFE	0.03	−20 °C	51
6	17 (0.2)/Et ₃ N (1)	TFE	0.015	−20 °C	64
7	17 (0.2)/Et ₃ N (1)	TFE	0.015	RT	39
8	Et ₃ N (1)	TFE	0.015	RT	40
9	Et ₃ N (0.2)	TFE	0.015	−20 °C	52
10	Et ₃ N (1)	TFE	0.06	−20 °C	81 (67) ^[c]

[a] Bedingungen: Verbindung **5** (1 Äquiv.), Verbindung **2** (1 Äquiv.), 48 h, unter Ar. [b] Ausbeute berechnet auf der Grundlage von NMR-Spektroskopie. [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.



unterschiedlicher Mengen an Et₃N aus. Überraschenderweise lieferten diese Bedingungen Santalin Y in akzeptabler Ausbeute (Ansätze 8 und 9). Anscheinend können das Lösungsmittel TFE und die Base Et₃N den bifunktionalen Katalysator ersetzen. Schließlich ermittelten wir nach einigen Experimenten (siehe die Hintergrundinformationen) die besten Bedingungen zur Synthese von Santalin Y. Mischen von **2** und **5** in TFE an ihrer Löslichkeitsgrenze (*c* = 0.06 M) in Gegenwart von Et₃N bei −20 °C, gefolgt von Erwärmen auf Raumtemperatur und Rühren für 12 Stunden, ergab den racemischen Naturstoff in 81 % (NMR-spektroskopisch bestimmt) und 67 % Ausbeute an isoliertem Produkt (Tabelle 1, Ansatz 10). Die Verbindung **16** konnte unter diesen optimierten Bedingungen nicht beobachtet werden.

Die spektroskopischen Daten unseres synthetischen Santalin Y entsprachen vollständig denen des publizierten Naturstoffs. Dies wurde weiter bestätigt durch eine unabhängige Röntgenkristallstrukturanalyse des synthetischen Santalin Y als sein Acetonitrilsolvat (Abbildung 1 und die Hintergrundinformationen).

Tiefere Einblicke in den Mechanismus unseres Schlüsselschritts wurde durch quantenchemische Rechnungen erhalten.^[15] Zuerst bestimmten wir, dass der 1,3-Dipol **6** energetisch nur 7–10 kcal mol^{−1} höher als die Anhydrobase **5** liegt. Die Umwandlungsbarriere von **5** zu **6** durch thermischen intramolekularen Protontransfer wurde auf 10–12 kcal mol^{−1} bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen). Folglich ist anzunehmen, dass **6** in ausreichenden Konzentrationen unter thermischen Bedingungen gebildet wird. Zweitens fanden wir einen bevorzugten Weg der Cycloaddition von **6** zu Benzyl-

stilben **2** (Abbildung 3). Die Barriere dieser Reaktion wurde auf ungefähr 20 kcal mol^{−1} geschätzt (freie Energien mit M06-2X/6-31G(d), obwohl die absolute Barrierenhöhe von der verwendeten quantenchemischen Methode abhängt (siehe

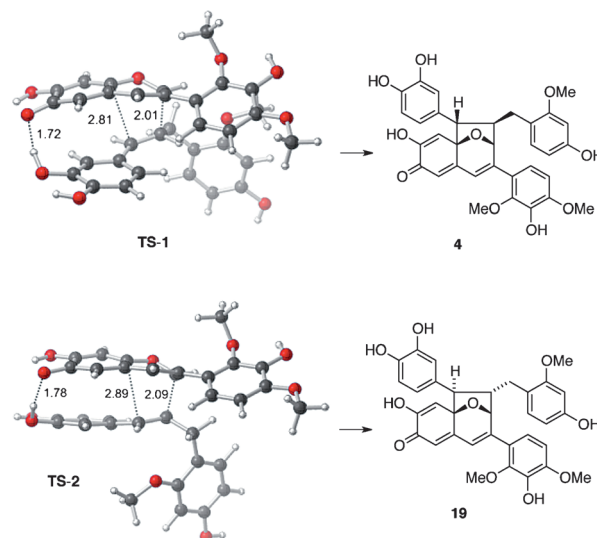


Abbildung 3. Berechnete Übergangszustände (M06-2X/6-31G(d)); ausgewählte Abstände in [Å]. Oben: Übergangszustand **TS-1** zur Bildung von **4**. Unten: Übergangszustand **TS-2** zur Bildung des nicht beobachteten Diastereomers **19**. Auf diesem Niveau hat **TS-1** eine um 1.4 kcal mol^{−1} niedrigere Energie als **TS-2**.

die Hintergrundinformationen). Dies ist in Einklang mit unseren optimierten Reaktionsbedingungen (−20 °C bis RT). Die Energie der Übergangszustandsstruktur **TS-1**, welche zu **4** führt, berechneten wir als 0.3–3.0 kcal mol^{−1} geringer in Energie als die von **TS-2**, welche **19**, ein Diastereomer von **4**, ergeben würde (siehe die Hintergrundinformationen). Beachtenswert ist, dass der Dipol und das Dipolarophil im Übergangszustand durch π -Wechselwirkung und Wasserstoffbrücken zusätzlich interagieren.^[16] Während die Bindungsbildung in allen untersuchten Übergangszustandsstrukturen asynchron auftreten, wurden keine Zwischenstufen, die für schrittweise Wege erwartet wurden, gefunden. Folglich bevorzugen wir einen konzertierten Cycloadditionsmechanismus.^[17] Die Rolle des polaren und vergleichsweise sauren Lösungsmittel TFE in Kombination mit der Base Et₃N in unseren optimalen Bedingungen könnte in der Erleichterung des Protontransfers liegen, der **5** mit **6** äquilibriert.

Zusammenfassend haben wir eine kurze, diastereoselektive und hoch konvergente Synthese von Santalin Y entwickelt. Dieser komplexe, jedoch racemische Naturstoff wurde in 7 Schritten (längste lineare Sequenz) und in 8 % Gesamtausbeute aus käuflich erhältlichen Startmaterialien synthetisiert. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass Isoflavylum (**1**) und Benzylstilben (**2**), welche noch nicht als echte Naturstoffe isoliert wurden, biosynthetische Ausgangsstoffe von Santalin Y sind. Zudem liefern wir starke Hinweise darauf, dass eine konzertierte Cycloaddition an der Bildung von Santalin Y beteiligt ist, obwohl ein schrittweiser Mechanismus nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Santalin S (**16**)

wird als neuer Naturstoff vorgeschlagen. Unsere Ergebnisse zeigen wieder einmal, dass Enzyme nicht immer notwendig sind, um Reaktionen zu fördern, die zu komplexen Naturstoffen führen.^[17] Es würde schwierig werden, eine nicht biomimetische Synthesestrategie zu entwickeln, die Santalin Y auf eine solch schnelle Weise liefern kann.

Experimentelles

Zu einer Lösung der Anhydrobase **5** (14 mg, 0.0445 mmol, 1.2 Äquiv.) und Benzylstilben **2** (9.7 mg, 0.0356 mmol, 1 Äquiv.) in TFE (0.6 mL) bei -20°C wurde Triethylamin (5 μL , 0.0356 mmol, 1 Äquiv.) unter Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und weitere 12 h gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde zweimal durch präparative DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) gereinigt, was Santalin Y (15.5 mg, 67 %) als ein gelbes Pulver ergab. Durch Umkristallisation aus Acetonitril wurde Santalin Y in Form gelber Kristalle erhalten. $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). UV (MeCN): $\lambda_{\text{max}} = 357$ nm. IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3271$ (m), 2925 (s), 2854 (s), 1733 (w), 1666 (m), 1596 (m), 1508 (m), 1462 (m), 1381 (w), 1278 (s), 1243 (m), 1176 (s), 1131 (s), 1024 (s), 1005 cm^{-1} (m). HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{O}_{10}^+ [M+H]^+$: 587.1912, gef.: 587.1918. ^1H -NMR (600 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 9.21$ (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 6.07 (d, $J = 8.8$ Hz), 5.82 (s, 1 H), 5.62 (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.30 (m, 1 H), 3.00 (dd, $J = 13.8, 4.0$ Hz, 1 H), 2.67 (dd, $J = 13.8, 10.3$ Hz, 1 H), 2.62–2.47 (ABq, $J = 10.7$ Hz, 2 H), 2.46 ppm (m, 1 H). ^{13}C -NMR (150 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 198.4, 157.9, 157.4, 154.9, 152.9, 149.6, 146.2, 145.5, 143.7, 139.5, 130.6, 128.8, 124.5, 121.5, 120.8, 119.8, 118.0, 117.9, 113.8, 112.3, 107.0, 106.6, 98.9, 83.2, 80.9, 78.0, 59.8, 55.8, 55.0, 54.9, 50.6, 46.3, 36.4$ ppm.

Stichwörter: Biomimetische Synthese · Dipolare Cycloadditionen · Polyphenole · Racemische Naturstoffe · Totalsynthesen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5079–5083
Angew. Chem. **2015**, *127*, 5168–5172

- [1] O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6696–6698.
- [2] a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, J. Uenishi, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557–5558; b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560–5562; c) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557; d) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558–5560.
- [3] J.-P. Lumb, K. C. Choong, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9230–9231.
- [4] a) V. Sofiyev, J.-P. Lumb, M. Volgraf, D. Trauner, *Chemistry* **2012**, *18*, 4999–5005; b) M. Volgraf, J.-P. Lumb, H. C. Brastianos, G. Carr, M. K. W. Chung, M. Muenzel, A. G. Mauk, R. J. Andersen, D. Trauner, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 535–537.
- [5] S. L. Drew, A. L. Lawrence, M. S. Sherburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4221–4224; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4315–4318.
- [6] a) A. Arnone, L. Camarda, L. Merlini, G. Nasini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 186–193; b) A. Arnone, L. Camarda, L. Merlini, G. Nasini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2118–2122; c) A. Arnone, L. Camarda, L. Merlini, G. Nasini, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2116–2118.
- [7] J. Kinjo, H. Uemura, T. Nohara, M. Yamashita, N. Marubayashi, K. Yoshihira, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5599–5602.
- [8] a) Y. M. Poronik, G. Clermont, M. Blanchard-Desce, D. T. Gryko, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11721–11732; b) Y. M. Poronik, M. P. Shandura, Y. P. Kovtun, *Dyes Pigm.* **2007**, *72*, 199–207; c) H. Sigmund, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2299–2334; d) S. Strych, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9509–9512; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9687–9690.
- [9] B. Gerard, S. Sangji, D. J. O’Leary, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7754–7755.
- [10] a) R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205–247; b) J. Rehbein, M. Hiersemann, *Synthesis* **2013**, *45*, 1121–1159; c) K. C. Majumdar, S. Alam, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597–643.
- [11] a) A. N. Bader, F. Ariese, C. Gooijer, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2844–2849; b) P.-T. Chou, *J. Chin. Chem. Soc.* **2001**, *48*, 651–682.
- [12] a) J. Aleman, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890–6899; b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499–2510; c) T. Inokuma, Y. Takemoto, *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*, Bd. 2, Georg Thieme Verlag, **2012**, S. 437–497; d) H. B. Jang, J. S. Oh, C. E. Song, *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*, Bd. 2, Georg Thieme Verlag, **2012**, S. 119–168; e) A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2009**, 1452–1463; f) X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2009**, 6145–6158; g) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785–795; h) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tso-goeva, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051–7071; i) T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496–7504; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7658–7666; j) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427; k) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306; l) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296.
- [13] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [14] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220.
- [15] Alle Rechnungen wurde durchgeführt mittels GAUSSIAN 09 (Gaussian 09 (Revision B.01)), M. J. Frisch, et al., Wallingford CT, **2009**). Einige Dichtefunktionaltheoriemethoden wurden verwendet (siehe die Hintergrundinformationen für Details). SMD(Trifluorethanol)-M06-2X/6-311++G(2d,p)/M06-2X/6-31G(d)-Ergebnisse (M06-2X: Y. Zhao, D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241, SMD: A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396) werden im Text beschrieben. Rechnungen für kleinere Modellsysteme und Reaktionen, die durch Takemoto-Katalysator angetrieben werden, werden in den Hintergrundinformationen beschrieben.
- [16] Theozyme (D. J. Tantillo, J. Chen, K. N. Houk, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 743–750) wurden mit einem TFE-Molekül, das Wasserstoffbrücken zu verschiedenen Sauerstoffatomen des Übergangszustands bildet, berechnet. Diese Rechnungen zeigen innerhalb ihrer Grenzen, dass spezifische Wasserstoffbrücken, insbesondere zu dem Oxo-Sauerstoffatom von **6**, zu Barrierenabsenkung führen können.
- [17] a) S. C. Wang, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1516–1523; b) P. P. Painter, R. P. Pemberton, B. M. Wong, K. C. Ho, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 432–435; c) E. H. Krenske, A. Patel, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17638–17642.

Eingegangen am 23. November 2014,
veränderte Fassung am 6. März 2015