

Ortho-Chinonmethide als reaktive Intermediate in asymmetrischen Brønsted-Säure-katalysierten Cycloadditionen mit Alkenen mittels exklusiver Aktivierung des Elektrophils**

Chien-Chi Hsiao, Sadiya Raja, Hsuan-Hung Liao, Iuliana Atodiresei und Magnus Rueping*

Abstract: Ein effizientes Verfahren für die enantioselektive Synthese von chiralen Chromanen mit mehreren Stereozentren wurde entwickelt. Ein chirales Binol-basiertes *N*-Triflylphosphoramid erwies sich dabei als effektiver Katalysator für die In-situ-Generierung von ortho-Chinonmethiden (*o*-QMs) und deren nachfolgende Cycloaddition mit nichtaktivierten Alkenen. Diese führte hoch diastereo- und enantioselektiv zu Chromanen.

In der Brønsted-Säure-Katalyse haben sich Binol-basierte Phosphorsäuren als eine der effektivsten Klassen metallfreier, chiraler Katalysatoren etabliert.^[1] Binol-basierte *N*-Triflylphosphoramide (NTPAs) sind acider^[2] als die entsprechenden Phosphorsäuren und haben sich als wirksame Katalysatoren für die Aktivierung andernfalls unreaktiver Substrate erwiesen. Seit ihrer Einführung durch Yamamoto und Mitarbeiter^[3] wurden NTPAs mit Erfolg in neuen asymmetrischen Reaktionen eingesetzt.^[4] NTPAs agieren in der Regel als difunktionelle Katalysatoren in enantioselektiven Reaktionen, wobei im Übergangszustand Carbonyl- oder Iminederivate durch H-Brücken aktiviert und die Nukleophile durch das Lewis-basische Phosphoryl-Sauerstoffatom koordiniert werden (Abbildung 1, links). Im Unterschied dazu sind Transformationen auf Grundlage offener Übergangszustände mit exklusiver Aktivierung der Elektrophile selten.

ortho-Chinonmethide (*o*-QMs) sind hochreaktive, kurzlebige Intermediate, die bei der Synthese von Naturstoffen und bioaktiven Substanzen Verwendung finden.^[5,6] *o*-QMs sind zwar eine nützliche Intermediatklasse, welche die Aufmerksamkeit von Organikern auf sich gezogen hat, jedoch führt ihre Kurzlebigkeit zu Schwierigkeiten bei asymmetrischen Synthesen. Dank neuer Entwicklungen in der Organokatalyse konnten hochreaktive *o*-QMs dennoch in metallfreien, enantioselektiven Reaktionen verwendet werden.^[7,8] Die asymmetrische Katalyse von Cycloaddi-

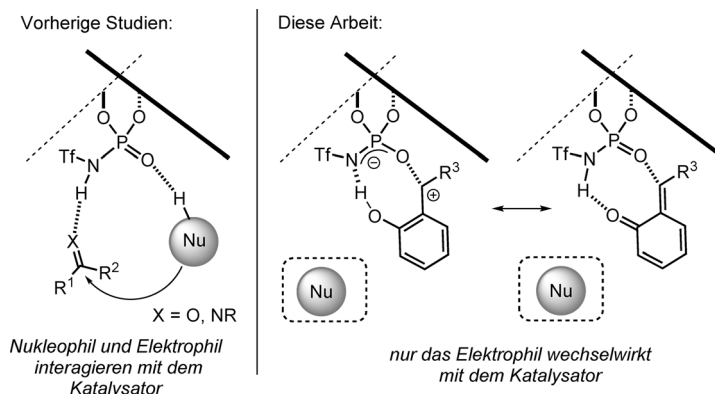


Abbildung 1. Vergleich der Übergangszustände anderer Studien und dieser Arbeit.

tionsreaktionen zwischen *o*-QMs und nichtaktivierten Alkendienophilen ist jedoch nicht beschrieben.^[9] Der Grund dafür liegt nicht nur in der schwachen Wechselwirkung zwischen dem instabilen *o*-QM und dem chiralen Katalysator, sondern auch im Auftreten vielfältiger Nebenreaktionen. Daher ist die Anwendung von *o*-QMs in enantioselektiven [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktionen ein anspruchsvolles Thema der organischen Synthesechemie, auch weil diese Reaktionen von besonderem präparativem Nutzen sind, da sie einen direkten Zugang zu Chroman- und Chromengerüsten eröffnen.^[10]

Chromane sind bedeutende Struktur motive, die in einer Vielzahl von Naturstoffen und bioaktiven Substanzen mit einer großen Bandbreite biologischer Aktivitäten auftreten, darunter antioxidative, antimykotische, antivirale, cytotoxische und entzündungshemmende.^[11] Effiziente Wege, um Chromane in einfacher enantioselektiver Weise herzustellen, sind jedoch selten.^[11]

Wegen der präparativen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit *o*-QMs und dem Fehlen effizienter asymmetrischer Reaktionen zur Herstellung optisch aktiver, mehrfach-substituierter Chromane entschieden wir uns, eine allgemeine und hoch enantioselektive Brønsted-Säure-katalysierte Cycloaddition von *o*-QMs mit verschiedenen Alkenen zu entwickeln, die zu wertvollen, optisch aktiven, 2,4-di- und 2,3,4-trisubstituierten Chromanen führen sollte.

Diese Aufgabe bringt eine Reihe von Schwierigkeiten mit sich. Die Polymerisation von Styrolen in Gegenwart hoch-acider Säuren ist bekannt und musste umgangen werden. Zudem kann die hohe Acidität der Brønsted-Säuren zu vielfältigen Nebenreaktionen der in situ generierten ortho-Chinonmethide führen. Computergestützte und experimentelle

[*] M. Sc. C.-C. Hsiao, Dr. S. Raja, M. Sc. H.-H. Liao, Dr. I. Atodiresei, Prof. Dr. M. Rueping
Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
E-Mail: magnus.rueping@rwth-aachen.de

[†] Bestimmung der absoluten Konfiguration.

[**] Wir danken für die finanzielle Unterstützung durch die DFG. C.-C. H. und H.-H. L. danken dem DAAD für ein Doktorandenstipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409850> zu finden.

Studien ließen jedoch darauf schließen, dass *o*-QMs durch H-Brücken und die Wechselwirkung von freien O- oder N-Heteroatom-Elektronenpaaren mit dem Methylen-Kohlenstoffatom kontrolliert werden könnten.^[12,13] Auf Basis dieser Überlegungen nahmen wir an, dass chirale Phosphorsäuren oder NTPAs als difunktionelle Katalysatoren agieren könnten, welche die Carbonylgruppe der *o*-QMs über H-Brücken aktivieren und die Methylengruppe mithilfe des freien Elektronenpaares des Phosphoryl-Sauerstoffatoms stabilisieren könnten (Abbildung 1, rechts). Diese Form der Aktivierung ist zuvor nie gezeigt worden, obgleich sie eine starke Koordination bietet, welche die Enantioselektion steuern könnte und die Cycloaddition zwischen *o*-QMs und nichtaktivierten Alkenen ermöglichen würde.

Die Überprüfung unserer Hypothese begannen wir mit Reaktionen von *o*-Hydroxybenzylalkohol-Derivaten mit Styrolen. Hydroxybenzylalkohole **1** sind leicht in einer Stufe aus verfügbaren Salicylaldehyden durch Grignard-Addition zugänglich. Die ersten erfolgreichen Experimente wurden mit dem Benzylalkohol **1a**, Styrol (**2a**) und dem NTPA **4a** durchgeführt, da die entsprechenden Phosphorsäuren keine akzeptablen Ergebnisse brachten. Das Cycloaddukt **3a** konnte in einer Ausbeute von 37% mit 17% *ee* isoliert werden (Tabelle 1, Nr. 1). Eine weitere Evaluierung der geeigneten Katalysatoren (Tabelle 1, Nr. 2–7) ergab das 3,3'-Bis(1-naphthyl)-substituierte [H₈]-NTPA **4g** als besten Katalysator für diese anspruchsvolle Transformation (Tabelle 1, Nr. 7). Eine Reaktion in Toluol führte zum Produkt in 57% Ausbeute mit 65% *ee* (Tabelle 1, Nr. 8). Die Verwendung von Molekularsieb und eine niedrigere Konzentration erhöhten nicht nur die Ausbeute, sondern auch die Enantioselektivität (Tabelle 1, Nr. 10).

Eine Absenkung der Temperatur auf –60°C führte zum Produkt mit höherer Enantioselektivität (84% gegenüber 72% *ee*), jedoch auch zu einer merklich verringerten Ausbeute (45 gegenüber 77%; Tabelle 1, Nr. 10 und 11). Nach Erhöhung der Katalysatorbelastung wurde das Produkt **3a** in einer Ausbeute von 89% sowie mit d.r. 20:1 und vergleichbarer Enantioselektivität von 83% isoliert (Tabelle 1, Nr. 12). Der Wechsel des Modells substrats von **1a** zu **1b** mit einer Allylethergruppe verbesserte die Reaktivität, und Produkt **3e** wurde in 86% Ausbeute sowie mit d.r. 49:1 und 85% *ee* isoliert. Eine zusätzliche Evaluierung verschiedener Reaktionsparameter ist in den Hintergrundinformationen dokumentiert.

Anschließend wurden verschiedene Styrole **2** in der *N*-Triflylphosphoramid-katalysierten [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit *o*-QMs eingesetzt (Schema 1). Die Reaktion toleriert verschiedenartige Styrolsubstrate mit diversen Substitutionsmustern und unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften. Im Allgemeinen wurden die Cycloaddukte **3a–r** in hohen Ausbeuten bei exzellenten Diastereomerenverhältnissen und Enantiomerenüberschüssen erhalten. *p*- und *m*-Methylstyrole führten zu den entsprechenden Cycloaddukten **3d** und **3c** in 91 bzw. 84% Ausbeute mit 90% *ee*. *o*-Methylstyrol ergab bei einer Ausbeute von 82% sogar mit einer exzellenten Enantioselektivität von 99% *ee* das Cycloaddukt **3b**. Darüber hinaus konnten elektronenziehende Gruppen wie in *p*-Chlor-, *p*-Brom- und *p*-Fluorsty-

Tabelle 1: Optimierung der Brønsted-Säure-katalysierten [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit in situ generierten *o*-QMs. Tf = Triflyl.

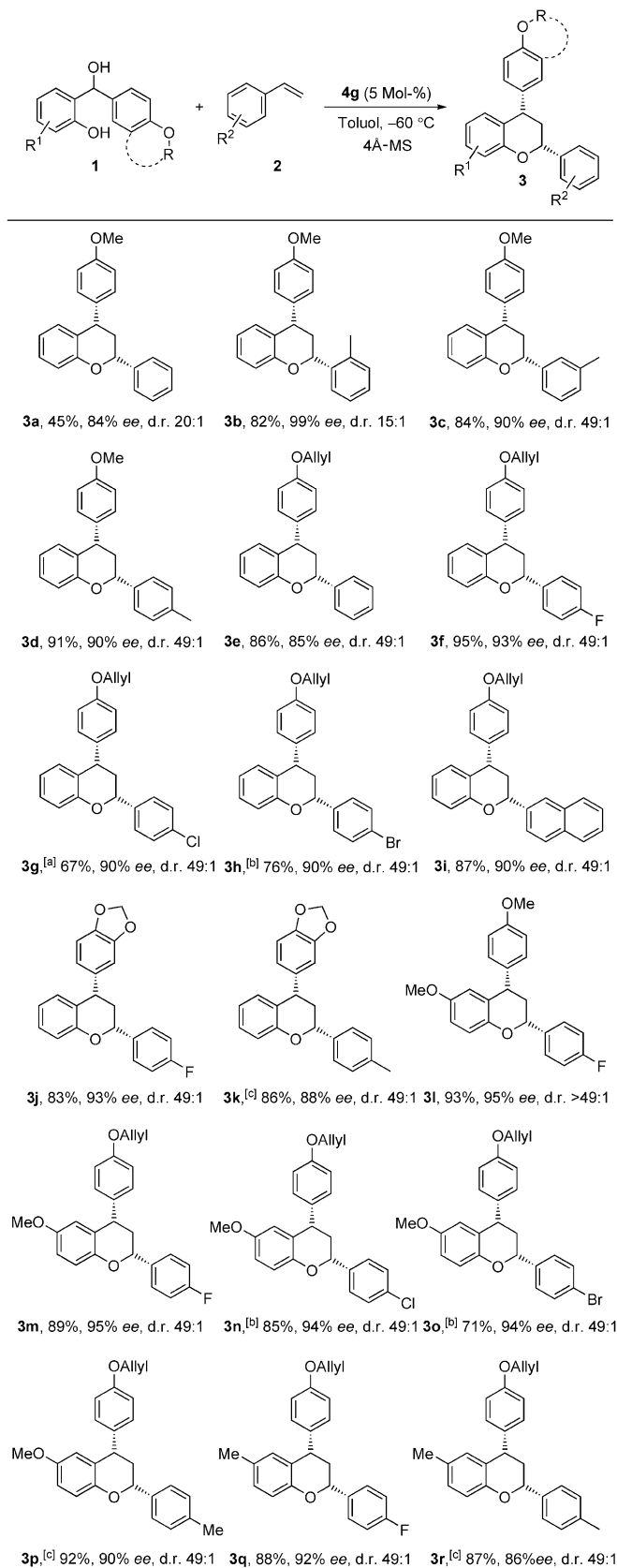
						<p>4a: Ar = 2-Naphthyl 4b: Ar = 1-Naphthyl 4c: Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ 4d: Ar = 9-Phenanthryl 4e: Ar = 9-Anthracenyl 4f: Ar = 2,4,6-<i>i</i>-Pr₃C₆H₂ 4g^[a]: Ar = 1-Naphthyl</p>	
Nr. ^[b]	Lsgm.	1	T [°C]	4	Ausb. [%] ^[c]	d.r. ^[d]	<i>ee</i> [%] ^[e]
1	CH ₂ Cl ₂	1a	–30	4a	37	2.4:1	17
2	CH ₂ Cl ₂	1a	–30	4b	60	5.7:1	29
3	CH ₂ Cl ₂	1a	–30	4c	45	2:1	18
4	CH ₂ Cl ₂	1a	–30	4d	62	4:1	28
5	CH ₂ Cl ₂	1a	–30	4e	56	4.5:1	23
6	CH ₂ Cl ₂	1a	–30	4f	62	5.7:1	21
7	CH ₂ Cl ₂	1a	–30	4g	65	4.5:1	35
8	Toluol	1a	–30	4g	57	17:1	65
9 ^[f]	Toluol	1a	–30	4g	69	19:1	70
10 ^[f,g]	Toluol	1a	–30	4g	77	19:1	72
11 ^[f,g]	Toluol	1a	–60	4g	45	20:1	84
12 ^[f,g,h]	Toluol	1a	–60	4g	89	20:1	83
13 ^[f,g]	Toluol	1b	–60	4g	86	49:1	85

[a] Mit partiell hydriertem Binol-Gerüst. [b] Reaktionen wurden durchgeführt mit Alkohol **1a** (0.1 M), Styrol **2a** (10 Äquiv.) und **4** (5 Mol-%). Die Lösung wurde 18 h bei –30°C und 72 h bei –60°C gerührt.

[c] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie.

[d] Diastereomerenverhältnis wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [e] Enantiomerenüberschuss wurde durch HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. [f] Zugabe von Molsieb (MS; 4 Å). [g] Reaktion wurde mit Alkohol **1** bei einer Konzentration von 0.025 M durchgeführt. [h] Reaktion wurde mit **4g** (10 Mol-%) durchgeführt.

rol eingesetzt und die Cycloaddukte **3g**, **3h** bzw. **3j** mit exzellenten Enantioselektivitäten erhalten werden. 2-Vinylnaphthalin, ein stark sterisch gehindertes Alken, führte zum Cycloaddukt **3i** in hoher Ausbeute bei hoher Enantioselektivität (87%, 90% *ee*). Wir setzten die Untersuchung des Anwendungsspektrums mit einer Reaktion zwischen *o*-QMs und dem 1,3-Dioxol-substituierten Hydroxybenzylalkohol **1c** fort, der gut mit elektronenschiebenden und -ziehenden Styrolen bei hohen Ausbeuten und Selektivitäten zu **3j** und **3k** reagierte. Im Anschluss konzentrierten wir uns auf die Umsetzung diverser *o*-QMs mithilfe der neu entwickelten Methode. Zunächst wurde ein Methoxysubstituent am Phenolrest der *o*-QM-Vorstufe angebracht. Unter den verwendeten Bedingungen reagierten die Methoxy-substituierten Substrate problemlos mit diversen Styrolen bei guten Ausbeuten (71–93%) und exzellenten Enantioselektivitäten (90–95% *ee*) zu den gewünschten Produkten **3l–p**. Methyl-substituierte *o*-QMs reagierten ebenfalls gut und führten in hohen Ausbeuten sowie mit exzellenten Diastereo- und hohen Enantioselektivitäten zu den Produkten **3q** und **3r**. Auch mit dem Dienophil Inden wurde das entsprechende Cycloaddukt **3s** mit drei Stereozentren in exzellenter Ausbeute mit gutem *ee*-Wert und als einzelnes Diastereomer erhalten (Abbildung 2).



Scheme 1. Substratspektrum der organokatalytischen, enantioselektiven [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion. Reaktionen wurden durchgeführt mit Alkohol 1 (0.1 M), Styrol 2 (10 Äquiv.) und 4g (5 Mol-%) in Toluol bei -60 °C. [a] Reaktion wurde bei -40 °C durchgeführt; [b] Reaktion bei -50 °C; [c] Reaktion bei -70 °C.

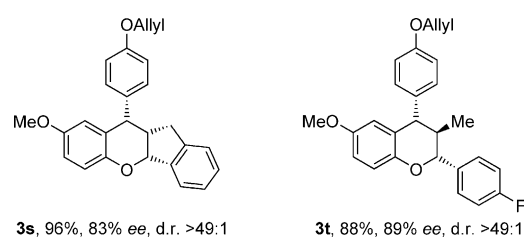
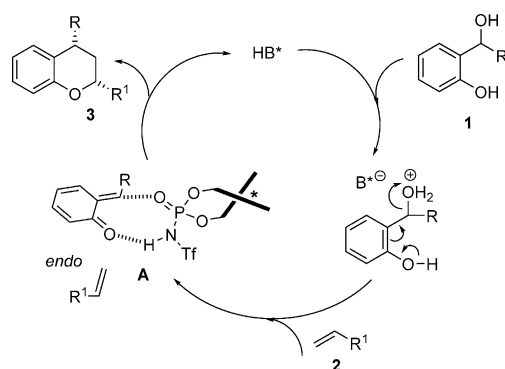


Abbildung 2. Synthese 2,3,4-trisubstituierter Chromane.

Abschließend haben wir das Anwendungsspektrum der Alkene auf β -Methyl-*p*-fluorstyrol erweitert, das glatt mit *o*-QMs reagierte und das Cycloaddukt 3t in exzellenter Ausbeute und mit hervorragender Enantioselektivität als einfaches Diastereomer bildete. Andere Substrate wie Cyclopentadien und α -Methylstyrol konnten ebenso eingesetzt werden. Die Produkte wurden in guten Ausbeuten, allerdings mit niedrigeren Diastereo- und/oder Enantioselektivitäten erhalten.^[14]

Der von uns vorgeschlagene Mechanismus dieser neuen Brønsted-Säure-katalysierten, asymmetrischen Reaktion ist in Schema 2 gezeigt. In einem ersten Schritt führt die Proto-



Scheme 2. Postulierter Mechanismus für die durch eine chirale Brønsted-Säure katalysierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion von *o*-QMs mit Alkenen.

nierung der Benzyl-Hydroxygruppe durch die Brønsted-Säure zum entsprechenden *o*-QM. Die Koordination des Katalysators über eine H-Brücke und Stabilisierung der Methylengruppe durch das freie Elektronenpaar des Phosphoryl-Sauerstoffatoms führen zur Bildung von Komplex A, bei dem eine Seite des Heterodiens durch den Katalysator abgeschirmt wird. Diese Hypothese der Bildung von Komplex A wird durch NMR-spektroskopische Studien gestützt.^[14,15] Anschließend nähert sich das Styrol dem Komplex A in *endo*-Stellung, was zum Produkt und Neustart des Katalysezyklus führt. Anzumerken ist, dass alle Cycloaddukte 3 in Schema 1 mit exzellenten Diastereoselektivitäten erhalten und mithilfe von ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse als *syn*-Addukte identifiziert wurden. Die absolute Konfiguration des Produkts 3o wurde röntgenstrukturanalytisch als 2*R*,4*S* bestimmt (siehe Abbildung in den Hintergrundinformationen).

Zusammengefasst haben wir die erste asymmetrische [4+2]-Hetero-Diels-Alder-Reaktion von *o*-QMs mit nicht-

aktivierten Alkenen entwickelt, die durch Brønsted-Säuren katalysiert wird und zu einer Reihe bedeutender chiraler Chromane führt. Verschiedene *o*-QMs und ein breites Spektrum an Alkenen führten in hohen Ausbeuten (bis zu 95%), mit exzellenten Enantioselektivitäten (bis zu 99% *ee*) und sehr guten Diastereomerenverhältnissen (bis zu d.r. > 49:1) zu den Cycloaddukten. NTPAs erwiesen sich als effektive Katalysatoren für die In-situ-Generierung von *o*-QMs und die anschließende Cycloaddition mit nichtaktivierten Alkenen, die zu Produkten mit zwei oder drei Stereozentren führte. Und noch wichtiger: Im Unterschied zu den meisten Brønsted-Säure-katalysierten Transformationen erfolgt die Reaktion hier über die exklusive Aktivierung des Elektrophils in difunktioneller Weise, und die Folgereaktion verläuft über einen offenen Übergangszustand. Die detaillierte Aufklärung des Mechanismus dieser neuen Aktivierungsform und die Anwendung der Methode für die Synthese von Naturstoffen und bioaktiven Molekülen^[16] sind derzeit Gegenstand weiterer Forschung in unserem Labor.

Stichwörter: Chromane · Cycloadditionen · Homogene Katalyse · *N*-Triflylphosphoramid · *ortho*-Chinonmethide

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5762–5765
Angew. Chem. **2015**, 127, 5854–5857

- [1] Übersichtsartikel zur Brønsted-Säure-Katalyse: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758; b) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5262–5276; c) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; d) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395–456; e) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 2227–2256; f) S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209–2222; g) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4539–4549; h) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047–9153.
- [2] a) K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11569–11572; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11783–11786; b) P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J. M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8524–8528; c) C. Yang, X.-S. Xue, J.-L. Jin, X. Li, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7076–7085; d) C. Yang, X.-S. Xue, X. Li, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4340–4351; e) M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6364–6369, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6488–6493.
- [3] Wegweisende Arbeiten auf dem Gebiet der chiralen, Binol-basierten *N*-Triflylphosphoramide: a) S. A. Yamamoto, D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626–9627; b) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2411–2413; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2445–2447.
- [4] Überblick zu NTPAs in asymmetrischen Reaktionen: a) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6706–6720; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6838–6853; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13116–13126.
- [5] a) R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367–5405; b) C. M. Beaudry, J. P. Malerich, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4757–4778; c) *Quinone Methides* (Hrsg.: S. E. Rokita), Wiley, New York, **2009**; d) T. P. Pathak, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9210–9215; e) N. J. Willis, C. D. Bray, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9160–9173.
- [6] Eine Studie zur Elektrophilie von Chinonmethiden: D. Richter, N. Hampel, T. Singer, A. R. Ofial, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3203–3211.
- [7] a) E. Alden-Danforth, M. T. Scerba, T. Lectka, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4951–4953; b) H. Lv, L. You, S. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2822–2826; c) Y. Luan, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19965–19968; d) H. Lv, W.-Q. Jia, L.-H. Sun, S. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8607–8610; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8769–8772; e) J. Izquierdo, A. Orue, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10634–10637.
- [8] a) O. El-Sepelgy, S. Haseloff, S. K. Alamsetti, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7923–7927; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8057–8061; b) W. Zhao, Z. Wang, B. Chu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1910–1913; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 1930–1933; c) C. C. Hsiao, H. H. Liao, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13258–13263; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 13474–13479.
- [9] Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit *o*-QMs: a) T. Inoue, S. Inoue, K. Sato, *Chem. Lett.* **1990**, 19, 55–58; b) T. Inoue, S. Inoue, K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1647–1752; c) K. Chiba, T. Hirano, Y. Kitano, M. Tada, *Chem. Commun.* **1999**, 691–692; d) H. Sugimoto, S. Nakamura, T. Ohwada, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10088–10095; e) P. Batsomboon, W. Phakhodee, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4009–4012; f) S. J. Gharpure, A. M. Sathiyarayanan, P. K. Vuram, *RSC Adv.* **2013**, 3, 18279–18282.
- [10] S. B. Ferreira, F. de C. da Silva, A. C. Pinto, D. T. G. Gonzaga, V. F. Ferreira, *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 1080–1097.
- [11] a) *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Chromans and Tocopherols*, Bd. 36 (Hrsg.: G. P. Ellis, I. M. Lockhart), Wiley-Interscience, New York, **1981**. Siehe auch: b) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3931–3952, zit. Lit.
- [12] C. Di Valentin, M. Freccero, R. Zanaletti, M. Sarzi-Amadè, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8366–8377.
- [13] M. Freccero, C. Di Valentin, M. Sarzi-Amadè, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3544–3553.
- [14] Weitere Details siehe Hintergrundinformationen.
- [15] Dazu synthetisierten und isolierten wir ein *o*-QM, welches das vorgeschlagene Intermediat nach der Eliminierung von Wasser ist. Der Katalysator wurde zugegeben und das Gemisch 5 s geschüttelt. Die Lösung färbte sich tiefrot, woraufhin NMR-spektroskopische Experimente durchgeführt wurden. Dabei wurden signifikante Verschiebungen der entscheidenden Protonen festgestellt, darunter das Methylenproton, zwei nichtgekoppelte chinoidale Protonen und die Protonen der Methylen-dioxygruppe, was auf eine Wechselwirkung zwischen *o*-QMs und Katalysator schließen lässt.
- [16] Übersichtsartikel zur Anwendung der Organokatalyse bei der Synthese von bioaktiven Molekülen und Naturstoffen: a) R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575–2600; b) E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1138–1167.

Eingegangen am 7. Oktober 2014
Online veröffentlicht am 17. März 2015