

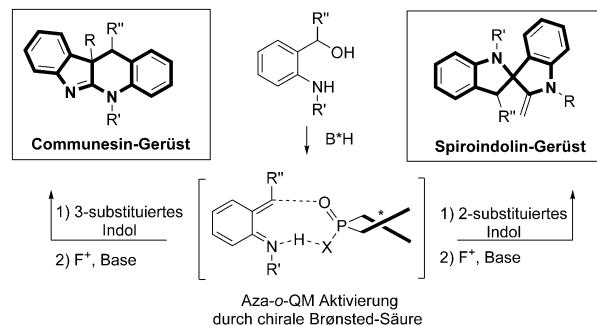
Asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte Synthese von Triaryl-methanen – Aufbau von Communesin- und Spiroindolin-Gerüsten

Hsuan-Hung Liao, Adisak Chatupheeraphat, Chien-Chi Hsiao, Iuliana Atodiresei und Magnus Rueping*

Abstract: Aza-ortho-Chinonmethide ermöglichen eine effiziente asymmetrische Synthese Naturstoff-inspirierter Indolgerüste mit quartärem Stereozentrum. Mit diesem Ansatz können diverse Communesin- und Spiroindolin-Gerüste unter milden Reaktionsbedingungen mit hohen Enantioselektivitäten erzeugt werden, wobei Regiodivergenz durch Variation des Substitutionsmusters erzielt werden kann.

Die Entwicklung kürzerer Syntheserouten für komplexe Moleküle mit potziellem Wirkstoffcharakter ist sowohl aus synthesestrategischer als auch aus ökologischer und ökonomischer Sicht von großem Interesse. Effiziente atom- und stufenökonomische Synthesewege sind daher erstrebenswert und ein Schwerpunkt in der chemischen Forschung.^[1] Die Molekülgerüste von Communesin^[2] und Spiroindolin^[3] sind wichtige Strukturelemente vieler Naturstoffe und synthetischer Produkte. Alkaloide mit diesen von Indol abgeleiteten heterocyclischen Gerüsten haben ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten und Potenzial für die pharmazeutische Wirkstoffentwicklung. Der Fortschritt in der Entwicklung effizienterer Synthesen für diese Zielmoleküle, vor allem in enantioselektiver Form, ist allerdings vergleichsweise langsam,^[4,5] besonders aufgrund der Komplexität der Vorstufen und der Schwierigkeit, geeignete chirale Katalysatorsysteme zu finden. Daher entschieden wir uns, eine katalytisch asymmetrische Reaktion zum Aufbau von Triaryl-methanen zu entwickeln,^[6] die als Vorstufen für die gewünschten Communesin- und Spiroindolin-Strukturen dienen (Schema 1). Eine vollständige Kontrolle in der Synthese dieser strukturell verschiedenen Produkte kann durch die Einführung entsprechender Substituenten an bestimmten Positionen im Indolsubstrat erzielt werden. Darüber hinaus hängt der Erfolg dieser asymmetrischen Synthesen von der Auswahl des Aza-ortho-Chinonmethid(Aza-o-QM)-Intermediats^[7] und des chiralen Katalysators ab.

Aza-o-QM^[7] sind reaktive Intermediate in der Biosynthese von Naturstoffen. Ihre hohe Reaktivität, die auf der Rearomatisierung als Triebkraft beruht, kann auch in der organischen Synthesechemie genutzt werden. Dieses Cha-



Schema 1. Aza-o-QM als Schlüsselintermediate in der enantioselektiven Synthese von Naturstoff-inspirierten Molekülgerüsten.

rakteristikum bietet vielfältige Möglichkeiten zur Synthese von Naturstoffgerüsten und nichtnatürlichen Molekülen in der Wirkstoffentwicklung.^[2d,e] Katalytische asymmetrische Varianten stehen dabei im Fokus, nicht zuletzt aufgrund signifikant unterschiedlicher Effekte verschiedener Wirkstoffenantiomere *in vivo*.^[8] Über die letzten Jahrzehnte wurden beachtliche Anstrengungen zur Erzeugung von Aza-o-QM unternommen, darunter thermische, photolytische und Säure- oder Basen-vermittelte Transformationen.^[9] Dennoch sind Aza-o-QM, vermutlich aufgrund der Schwierigkeiten bei der Stabilisierung dieser hoch reaktiven Spezies, in katalytischen asymmetrischen Synthesen wenig untersucht worden.^[10,11]

Die Herausforderung besteht daher in der Auswahl eines geeigneten chiralen Katalysators mit der richtigen Balance von Reaktivität und Stabilisierung. Hier berichten wir über eine effiziente regiodivergente Brønsted-Säure-katalysierte Methode für die schnelle Synthese diverser Communesin- und Spiroindolin-Strukturen mit quartären Kohlenstoffstereozentren. Dabei ist die Bildung der hoch reaktiven Aza-o-QM-Spezies der Schlüssel zum Erfolg.

Brønsted-Säuren, vor allem chirale Phosphorsäuren, haben sich als besonders effiziente Katalysatoren für eine Bandbreite an asymmetrischen Transformationen unter milden Reaktionsbedingungen erwiesen.^[12] Die Kombination von Brønsted-Säure-Katalyse mit Reaktionen von Aza-o-QM sollte für die Entwicklung asymmetrischer Transformation dieser reaktiven Intermediate geeignet sein. Klassischerweise wirken chirale Phosphorsäuren und ihre Derivate als bifunktionelle Katalysatoren, die das LUMO des Elektrophils durch Wasserstoffbrücken senken und das acide Nukleophil über das Phosphoryl-Sauerstoffatom aktivieren. So können diese Katalysatoren auch stark an Aza-o-QM koordinieren, was zu einer Aktivierung der Imingruppe durch Wasser-

[*] M. Sc. H.-H. Liao, M. Sc. A. Chatupheeraphat, C.-C. Hsiao, Dr. I. Atodiresei,^[†] Prof. Dr. M. Rueping
Institute of Organic Chemistry, RWTH Aachen
Landoltweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-809-2665
E-Mail: magnus.rueping@rwth-aachen.de

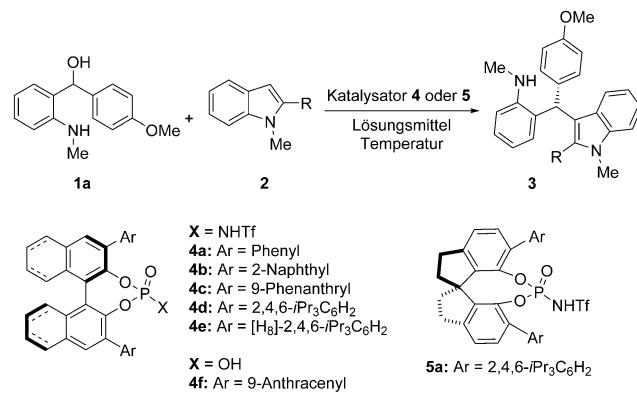
[†] Kristallstrukturanalyse

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201505981> zu finden.

stoffbrücken- oder Ionenpaarbildung^[13] führt und die Selektivität der Addition mit dem angreifenden Nukleophil kontrolliert.

Diese Überlegungen waren der Ausgangspunkt unserer Untersuchung zur Funktionalisierung 2-substituierter Indole. *Ortho*-Aminobenzylalkohol (**1a**) wurde als Vorstufe für die In-situ-Erzeugung eines Aza-*o*-QM gewählt. Erste Experimente wurden in Gegenwart von 5 Mol-% der *N*-Triflylphosphoramide (NTPA) **4a–e** (Tabelle 1) durchgeführt. Mit

Tabelle 1: Optimierung der Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion von in situ erzeugtem Aza-*o*-QM und 2-substituierten Indolen.



Nr. ^[a]	Lösungs-mittel	R	Temp.	4/5	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	CH ₂ Cl ₂	Me	0°C	4a	56	6
2	CH ₂ Cl ₂	Me	0°C	4b	65	4
3	CH ₂ Cl ₂	Me	0°C	4c	71	17
4	CH ₂ Cl ₂	Me	RT	4d	84	74
5	CH ₂ Cl ₂	Me	RT	4e	98	80
6	CH ₂ Cl ₂	Me	RT	5a	94	25 ^[d]
7	Toluol	Me	RT	4e	83	73
8	CHCl ₃	Me	RT	4e	98	87
9	DCE	Me	RT	4e	97	87
10	CHCl ₃	Me	10°C	4e	72	90
11	CHCl ₃	Me	0°C	4e	57	90
12	CHCl ₃	H	RT	4e	98	35
13	CHCl ₃	Ph	RT	4e	95	95

[a] Die Reaktionen wurden mit Alkohol **1a** bei 0,05 M, Indol **2** (1.1 Äquiv.) und 5 Mol-% Katalysator durchgeführt. Die Lösung wurde für 3 Tage bis zum vollständigen Umsatz von **1a** gerührt. [b] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie. [c] Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit chiraler stationärer Phase ermittelt. [d] Entgegengesetztes Enantiomer.

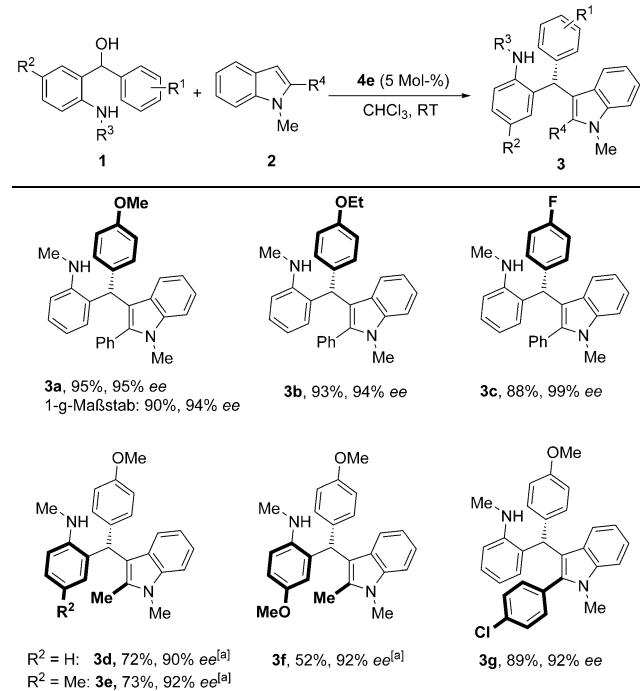
dem 3,3'-Biphenyl-substituiertem *N*-Triflylphosphoramid **4a** führte die Reaktion zwischen Alkohol **1a** und Indol **2a** zur Bildung von **3a** in nahezu racemischer Form (Nr. 1). Wir erwarteten, dass die sterischen Eigenschaften von NTPAs eine wichtige Rolle für die Enantioselektivität spielen. Daher untersuchten wir NTPAs mit größeren Resten an der 3- und 3'-Position der BINOL-Einheit.

Das sterisch anspruchsvolle 3,3'-Bis(2,4,6-iPr₃C₆H₂)-substituierte [H₈]-NTPA **4e** führte zu einer optimalen Kombination von Reaktivität und Selektivität (Nr. 5). Keine zufriedenstellende Selektivität ergab hingegen der Einsatz des spirocyclischen Katalysators **5a** (Nr. 6). Die Evaluierung von

verschiedenen aromatischen und chlorierten Lösungsmitteln (Nr. 7–9) zeigte die besten Ergebnisse für Chloroform (Nr. 8). Bei der anschließenden Untersuchung der Reaktionstemperatur (Nr. 10 und 11) erwiesen sich 10°C als optimal (Nr. 10). Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde anschließend der Einfluss des Substituenten in C2-Position des Indols untersucht (Nr. 12 und 13), wobei eine höhere Enantioselektivität mit dem Phenylsubstituenten erzielt wurde (95 %, 95 % ee; Nr. 13).

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen untersuchten wir das Anwendungsspektrum der Brønsted-Säure-katalysierten Addition von Indolen mit Aza-*o*-QM (Tabelle 2). Dabei zeigte sich, dass die Aza-*o*-QM auf vielfältige

Tabelle 2: Substratspektrum der Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion.

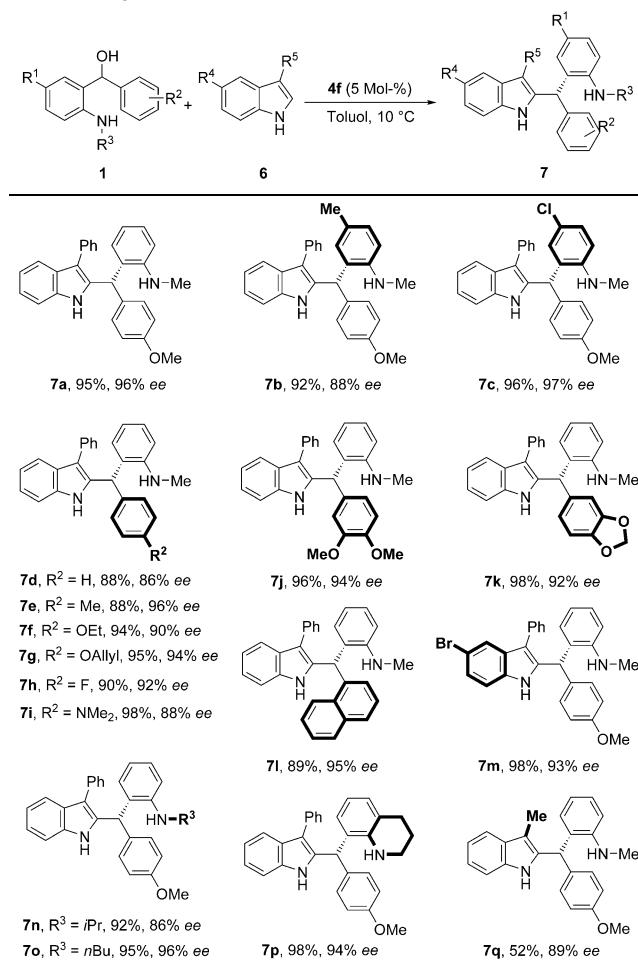


Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden mit Alkohol **1** bei 0,05 M, Indol **2** (1.1 Äquiv.) und 5 Mol-% **4e** durchgeführt. Die Lösung wurde für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeute der isolierten Produkte **3** nach Säulenchromatographie. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit chiraler stationärer Phase ermittelt. [a] Reaktion wurde bei 10°C durchgeführt.

Weise substituiert sein konnten. Diverse Substrate mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften führten mit guten Reaktivitäten und Selektivitäten zu den gewünschten Produkten **3** (Tabelle 2).

Im Anschluss beschäftigten wir uns mit der C2-Funktionalisierung von Indolen.^[14] Die Überlegung, dass die Blockierung der C3-Position des Indols zu einer C2-Funktionalisierung führen sollte, erwies sich dabei als richtig. Tabelle 3 zeigt das Anwendungsspektrum dieser regioselektiven Reaktion. Die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Substituenten hatten nur geringen Einfluss auf die Reaktion, und alle Substrate führten mit hohen Ausbeuten und Selektivitäten zu den entsprechenden Produkten. Zunächst wurden

Tabelle 3: Substratspektrum der Brønsted-Säure-katalysierten C2-Funktionalisierung von 3-substituierten Indolen mit Aza-o-QM.^[a]



[a] Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden mit Alkohol 1 bei 0,05 M Konzentration, Indol 6 (1.1 Äquiv.), 5 Mol-% 4f. Die Lösung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Produkte 7 nach Säulenchromatographie. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels SFC oder HPLC mit chiraler stationärer Phase bestimmt.

Substituenten R¹ mit verschiedenen elektronischen Eigenschaften getestet, wobei die Addukte 7a-c mit hohen Ausbeuten (92–96 %) und Enantiomerenüberschüssen (88–96 % ee) isoliert wurden. Im Anschluss untersuchten wir den Einfluss verschiedener Substituenten R². Die Reaktion lief sowohl mit elektronenziehenden und -schiebenden Substituenten als auch mit R² = H problemlos, und die Produkte 7d-i wurden mit 88–98 % Ausbeute bei 86–96 % ee erhalten. 6-Bromindol war ebenfalls ein geeignetes Substrat und führte mit 98 % Ausbeute und 93 % ee zu Produkt 7m, das über metallkatalysierte Kreuzkupplungen weiter diversifiziert werden kann. Sterisch anspruchsvollere Aminsubstituenten konnten ebenfalls ohne negative Auswirkungen auf die Reaktion eingesetzt werden (7n-p: 92–98 %, 86–96 % ee). Bei der Umsetzung mit 3-Methylindol wurde das entsprechende Produkt 7q in 52 % Ausbeute und 89 % ee isoliert. Für das

Produkt 7c wurde die absolute Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmt.^[15]

Auf der Grundlage unserer Beobachtungen schlagen wir einen plausiblen Reaktionsmechanismus für die Brønsted-Säure-katalysierte regioselektive Addition vor (Abbildung 1). Komplex A bietet eine stabile stereochemische

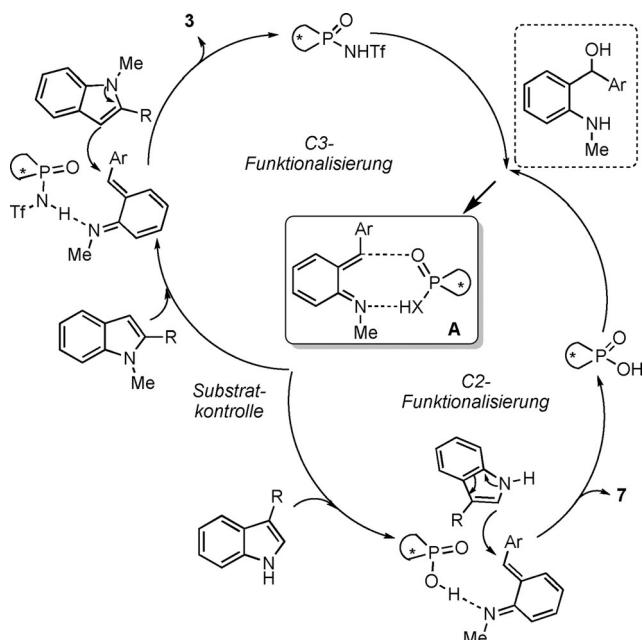
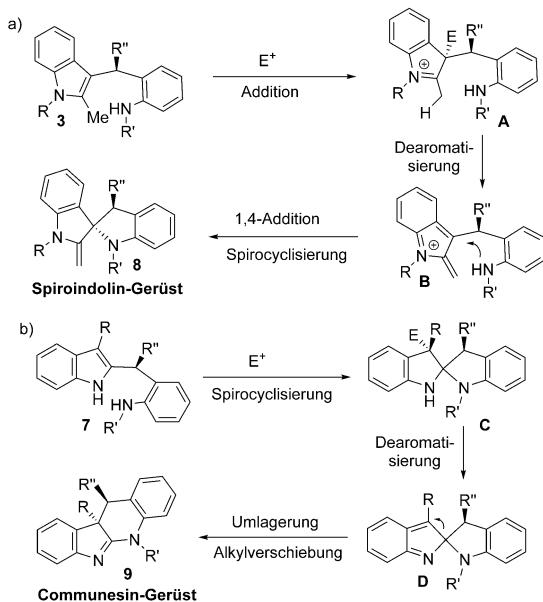


Abbildung 1. Vorgeschlagener Mechanismus für die Brønsted-Säure-katalysierte Reaktion von Aza-o-QM mit Indolderivaten.

Umgebung für die anschließende Addition mit Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung von der zugänglichen Seite, was in diesem Prozess zur Bildung des S-Stereoisomers führt. Je nach Substitutionsmuster am Indol kann die Reaktion mit Intermediat A an den verschiedenen Indolpositionen kontrolliert erfolgen.

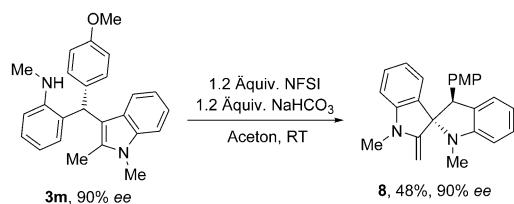
Basierend auf der retrosynthetischen Betrachtung entschlossen wir uns, neue Methoden zu entwickeln, um die Produkte aus der regiodivergenten Brønsted-Säure-Katalyse in komplexere Strukturen mit Communesin- (9) oder Spiroindolin-Gerüst (8) zu überführen (Schema 2).

Prinzipiell könnte die Umsetzung von 3 mit einem Elektrophil im Intermediat A resultieren, das nach Deprotonierung und Dearomatisierung den Michael-Akzeptor B ergibt. Die anschließende 1,4-Addition würde dann im gewünschten Spiroindolin-Gerüst enden (Schema 2a). Die Umsetzung von 7 mit einem Elektrophil könnte hingegen eine Spirocyclisierung auslösen, die in C resultiert. Eine anschließende Deprotonierung würde eine Umlagerung im Sinne einer 1,4-Addition ergeben und das gewünschte Communesin-Gerüst ergeben (Schema 2b). Beide Reaktionssequenzen wurden bisher nicht beschrieben, sollten jedoch einen einfachen und schnellen Zugang zu enantiomerenreichen Produkten föhren. Daher beschlossen wir, diese neuen Synthesen von Naturstoff-inspirierten Indolderivaten mit quartärem Stereozentrum auszuprobieren.



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus für die Cyclisierung von Triarylmethanen.

Nach einer Vielzahl von Versuchen gelang es unschließlich, der neuen Syntheseroute entsprechend das Spiroindolin **8** über eine NFSI-vermittelte Additions-Deprotonierungs-Deprotonierungs-Spirocyclisierungs-Sequenz ausgehend von **3m** zu erhalten (Schema 3).

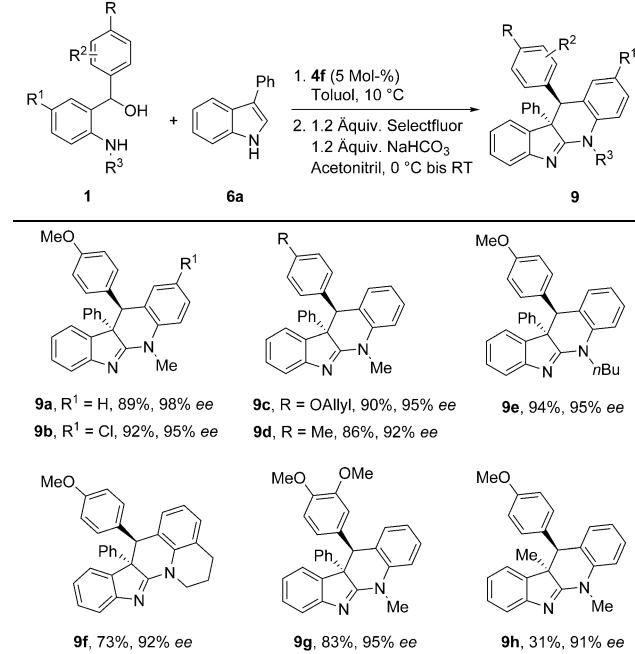


Schema 3. Asymmetrische Synthese komplexer Naturstoff-inspirierter Molekülgerüste **8**.

Weiterhin wurde die Synthese des Communesin-Grundgerüsts **9** mit quartärem Stereozentrum in einer Eintopfreaktion für eine Reihe von Substraten verwirklicht. Die asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte Reaktion von **1** mit Indol **6a** führte zu **7**. Mit Selectfluor^[16] wurde dann eine Fluorierungs-Cyclisierungs-Umlagerungs-Sequenz in Gang gesetzt, die eine kurze und effiziente Synthese der optisch aktiven Alkaloide **9a–h** ermöglicht (Tabelle 4).^[17]

Zusammengefasst berichten wir über die Entwicklung der ersten substratkontrollierten Strategie für die enantioselektive Synthese strukturell vielfältiger Communesin- und Spiroindolin-Gerüste. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl die in situ erzeugten hoch reaktiven Aza-*o*-QM-Intermediate als auch chirale Phosphorsäure- oder Phosphoramid-Katalysatoren in diesem Protokoll eine entscheidende Rolle spielen. Leicht zugängliche Ausgangsmaterialien und eine einfache Reaktionsdurchführung sind dabei besonders herauszuheben,

Tabelle 4: Substratspektrum der Brønsted-Säure-katalysierten Eintopfreaktion für die Synthese des Communesin-Grundgerüsts **9**.



da hier auf ökonomische Weise ein hohes Maß an struktureller Komplexität erzeugt wird und die Naturstoff-inspirierten Produkte auf besonders effiziente Weise enantioselektiv hergestellt werden. Neben der regiodivergenten asymmetrischen Brønsted-Säure-katalysierten Addition von Indolen an Aza-*ortho*-Chinonmethide beschreiben wir zudem eine Additions-Spirocyclierungs-Sequenz, die je nach verwendetem Indolderivat gezielt zu Communesin- und Spiroindolin-Gerüsten mit quartärem Stereozentrum führt. Aufbauend auf diesen Ergebnissen sind weitere Studien zu mechanistischen Details und zur Anwendung dieser neu entwickelten Methoden in der Synthese anderer Naturstoffe und biologisch aktiver Moleküle^[18] Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten in unserem Laboratorium.

Danksagung

Wir danken der DFG für finanzielle Unterstützung. C.-C.H. und H.-H. Liao danken dem DAAD für Promotionsstipendien.

Stichwörter: Fluor · Gegenionen · Michael-Addition · Organokatalyse · Umlagerungen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15540–15544
Angew. Chem. **2015**, *127*, 15760–15765

- [1] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126; c) N. Winterton, *Green Chem.* **2001**, *3*, G73–G75; d) K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224–3242; *Angew.*

- Chem.* **2009**, *121*, 3272–3290; e) R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
- [2] Übersichtsartikel zu Communesin: a) P. Siengalewicz, T. Gaich, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8170–8176; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8290–8296; b) Z. Zuo, D. Ma, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 434–441; ausgewählte Synthesestudien zu Communesinen und/oder dem Perophoramidin-Metaboliten: c) J. A. May, R. K. Zeidan, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1203–1205; d) S. L. Crawley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3169–3171; e) A. Sabahi, A. Novikov, J. D. Rainier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4317–4320; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4423–4426; f) S. L. Crawley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3995–3998; g) J. Yang, H. Wu, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794–13795; h) P. Liu, H. J. Seo, S. M. Weinreb, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2000–2003; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2044–2047; i) J. Belmar, R. L. Funk, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16941–16943; j) T. Ishida, H. Ikota, K. Kurahashi, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10204–10207; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10394–10397.
- [3] Übersichtsartikel zu Spiroindolin: a) C. Martí, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209–2219; b) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748–8758; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8902–8912.
- [4] Ausgewählte enantioselektive Synthesen des Communesin-Gerüsts: a) Z. Zuo, W. Xie, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13226–13228; b) Z. Zuo, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12008–12011; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12214–12217; c) H. Zhang, L. Hong, H. Kang, R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14098–14101; d) B. M. Trost, M. Osipov, S. Krüger, Y. Zhang, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 349–353.
- [5] Übersichtsartikel zur asymmetrischen Synthese von Spiroindolin: a) B. M. Trost, M. K. Brennan, *Synthesis* **2009**, 3003–3025; ausgewählte enantioselektive Synthesen: b) A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571–4572; c) X.-H. Chen, Q. Wei, S.-W. Luo, H. Xiao, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819–13825; d) Y.-M. Cao, X.-X. Jiang, L.-P. Liu, F.-F. Shen, F.-T. Zhang, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9124–9127; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9290–9293; e) A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735–740.
- [6] Ausgewählte Beispiele für die enantioselektive Synthese von Triarylmethanen: a) F.-L. Sun, X.-J. Zheng, Q. Gu, Q.-L. He, S.-L. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *47*–50; X.-J. Zheng, Q. Gu, Q.-L. He, S.-L. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *47*–50; b) B. L. H. Taylor, M. R. Harris, E. R. Jarvo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7790–7793; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7910–7913; c) M. R. Harris, L. E. H. M. A. Greene, C. E. Moore, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3303–3306; d) Q. Zhou, H. D. Srinivas, S. Dasgupta, M. P. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3307–3310; e) S. C. Matthew, B. W. Glasspoole, P. Eisenberger, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5828–5831; f) M.-H. Zhuo, Y.-J. Jiang, Y.-S. Fan, Y. Gao, S. Liu, S. Zhang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1096–1099; g) Y. Huang, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7556–7559; h) S. Saha, S. K. Alamasetti, C. Schneider, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1461–1464.
- [7] Übersichtsartikel zu Aza-*o*-QM: K. Wojciechowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3587–3605.
- [8] *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products* (Hrsg.: V. Andrushko, N. Andrushko), Wiley, Hoboken, **2013**.
- [9] Ausgewählte Beispiele für die Bildung von Aza-*o*-QM. Thermisch: a) K. Wojciechowski, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7277–7286; b) K. Wojciechowski, S. Kosinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 947–954; photolytisch: c) E. M. Burgess, L. McCullagh, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1580–1581; d) O. A. Mukhina, N. N. Bhuvan Kumar, T. M. Arisco, R. A. Valiulin, G. A. Metzel, A. G. Kutateladze, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9423–9428;
- [10] Bis heute sind nur drei katalytische Transformationen mit den reaktiven Aza-*o*-QM-Intermediaten in der enantioselektiven Synthese bekannt: a) C. Wang, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8118–8119; b) A. Lee, A. Younai, C. K. Price, J. Izquierdo, R. K. Mishra, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10589–10592; c) G. Li, H. Liu, G. Lv, Y. Wang, Q. Fu, Z. Tang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4125–4127.
- [11] Ausgewählte Beispiele für die Anwendung von analogen *ortho*-Chinonmethiden (*o*-QM) in der asymmetrischen Synthese: a) E. Alden-Danforth, M. T. Scerba, T. Lectka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4951–4953; b) K. H. Jensen, J. D. Webb, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17471–17482; 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; f) C.-C. Hsiao, H.-H. Liao, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13258–13263; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13474–13479; g) O. El Sepelgy, S. Haseloff, S. K. Alamasetti, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7923–7927; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8057–8061; h) W. Zhao, Z. Wang, B. Chu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1910–1913; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1930–1933; i) A. Adili, Z.-L. Tao, D.-F. Chen, Z.-Y. Han, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2247–2250; j) S. Saha, C. Schneider, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 648–651; k) J. J. Zhao, S. B. Sun, S. H. He, Q. Wu, F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5460–5464; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5550–5554; l) C. C. Hsiao, S. Raja, H. H. Liao, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5762–5765; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5854–5857; m) Z. Wang, F. Ai, Z. Wang, W. Zhao, G. Zhu, Z. Lin, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 383–389; n) A. Lee, K. A. Scheidt, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3407–3410; o) L. Caruana, M. Mondatori, V. Corti, S. Morales, A. Mazzanti, M. Fochi, L. Bernardi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6037–6041; Übersichtsartikel: p) L. Caruana, M. Fochi, L. Bernardi, *Molecules* **2015**, *20*, 11733–11764.
- [12] Ausgewählte Übersichtsartikel zu Brønsted-Säure-Katalyse: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; c) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; d) S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209–2222; e) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549; f) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [13] 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. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6364–6369; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6488–6493; c) K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569–11572; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11783–11786; d) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Synlett* **2010**, 119–122; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10090–10093; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10244–10247; M. Rueping, C. Brinkmann, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4604–4607; f) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13116–13126; g) M. Rueping, W. Ieawsuwan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11450–11452.

- [14] Optimierungsstudien befinden sich in Tabelle S1 in den Hintergrundinformationen.
- [15] Daten zur Röntgenstrukturanalyse der Produkte **7c** und **8** befinden sich in den Hintergrundinformationen.
- [16] Übersichtsartikel zu Selectfluor: P. T. Nyffeler, S. G. Durón, M. D. Burkhardt, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192–212; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196–217.
- [17] Weitere Details zum Mechanismus können Schema S1 und S2 entnommen werden.
- [18] Übersichtsartikel zur Anwendung der Organokatalyse bei der Synthese von biologisch aktiven 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 30. Juni 2015,
veränderte Fassung am 12. September 2015
Online veröffentlicht am 6. November 2015
