

Organokatalyse

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201511179
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201511179

Asymmetrische Brønsted-Säure-katalysierte Substitution von Diarylmethanolen mit Thiolen und Alkoholen zur Synthese von chiralen Thioethern und Ethern

Adisak Chatupheeraphat⁺, Hsuan-Hung Liao⁺, Steffen Mader⁺, Makoto Sako, Hiroaki Sasai, Iuliana Atodiresei und Magnus Rueping*

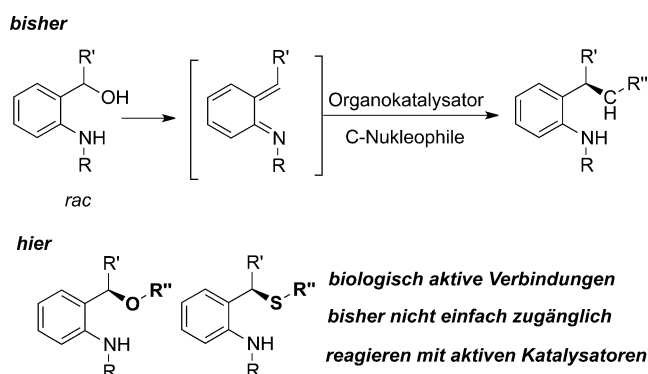
Professor David A. Evans zum 75. Geburtstag gewidmet

Abstract: Eine enantioselektive Addition von Thiolen und Alkoholen an Aza-ortho-chinonmethide ausgehend von Diarylmethanolen wurde entwickelt. Die asymmetrischen Additionen verlaufen unter milden Reaktionsbedingungen in Anwesenheit chiraler Phosphorsäuren und ergeben die entsprechenden Addukte mit exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten.

Früher als Exot wenig beachtet, heute durchaus salonfähig – Aza-ortho-chinonmethide etablieren sich unaufhaltsam zu einer festen Größe in der organischen Synthesechemie.^[1] Es ist vor allem der elegante Zugang zu Tetrahydrochinolinen und Indolen^[2,3] sowie die zunehmende Verwendung in komplexen Naturstoffsynthesen (z. B. Virantmycin^[4] und Chartellin^[5]), die die Attraktivität dieser vielfältigen Intermediate steigern.^[6] Dennoch sind Aza-ortho-chinonmethide, gerade im Vergleich zu den sauerstoffanalogen Chinonmethiden,^[7] noch immer nicht ausreichend untersucht. Vor allem im Bereich der asymmetrischen Synthese existiert bislang nur eine Handvoll an Methoden.^[8]

Zur In-situ-Erzeugung von Aza-ortho-chinonmethiden haben sich im Verlauf der Jahre verschiedene Methoden bewährt, darunter vorrangig baseninduzierte 1,4-Eliminierungen von ortho-Chlormethylanilinen,^[2–4,9] thermisch realisierte Dehydratisierungen von Benzylalkoholen^[10] sowie photochemisch induzierte Enolisierungen von ortho-Carbonylaniliden.^[11,12] Die gebotene Vielfalt an Möglichkeiten mag verblüffen, sie wird jedoch in der Realität durch die vorwiegend harschen Reaktionsbedingungen limitiert. Viele Substrate

sind der Verwendung überstöchiometrischer Mengen an Base (vorrangig Cs₂CO₃), der Aussetzung hoher Temperaturen (oft unter Flash-Vakuumpyrolyse) oder konstanter Bestrahlung nicht gewachsen, sodass oft nur moderate Ausbeuten erzielt werden können. Darüber hinaus verlieren viele bereits publizierte Methoden durch aufwendige Substratsynthesen an Attraktivität. In diesem Kontext stellt die organokatalysierte In-situ-Synthese von Aza-ortho-chinonmethiden ausgehend von Diarylmethanolen eine interessante Methode dar, um nachfolgend neue C-C-Verknüpfungsreaktionen zu realisieren (Schema 1). Diese Reaktionen zeichnen sich vor allem durch eine einfache Substratsynthese aus – benzyliche, sekundäre Alkohole sind über Grignard-Reaktion herstellbar – und glänzt darüber hinaus durch eine äußerst milde Dehydratisierung der Alkohole mit In-situ-Erzeugung der intermediär gebildeten Aza-ortho-chinonmethide.



Schema 1. Verwendung von Aza-ortho-chinonmethiden in asymmetrischen Synthesen.

Daher stellte sich uns die Frage ob Thiole oder Alkohole enantioselektiv an Aza-ortho-chinonmethide addieren und dadurch gezielt C-S- bzw. C-O-Bindungen aufgebaut werden können (Schema 1, unten). In diesem Kontext ist vor allem die stereoselektive Bildung von C-S-Bindungen bedeutsam, da schwefelhaltige chirale Verbindungen unter anderem als Liganden in metallkatalysierten Reaktionen,^[13] chirale Auxiliare und Organokatalysatoren verwendet werden können,^[14] aber auch potentielle Wirkstoffkandidaten darstellen. Als Beispiel sei das Benzothiazepin CGP37157^[15] erwähnt, ein potenter Inhibitor des mitochondrialen Natrium/

[*] A. Chatupheeraphat,^[+] H.-H. Liao,^[+] S. Mader,^[+] 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

Prof. Dr. M. Rueping
King Abdullah University of Science and Technology (KAUST)
KAUST Catalysis Center (KCC)
Thuwal, 23955-6900 (Saudi Arabien)

M. Sako, Prof. Dr. H. Sasai
The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR)
Osaka University
Mihogaoka, Ibaraki-shi, Osaka 567-0047 (Japan)

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

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201511179> zu finden.

Calcium-Austauschs, sowie CG34068,^[16] das die Biosynthese von Squalen verhindert und damit als Wirkstoff gegen Arteriosklerose und als Cholesterinsenker fungieren könnte.

Eine enantioselektive Addition von Alkoholen wäre zudem von großen Interesse, da optisch aktive Diarylmethanole und deren Etheranaloga neben der Verwendbarkeit als wichtige Synthesebausteine hohe biologische Aktivität aufweisen können, wie am Beispiel des effektiven Squalensynthase-Inhibitors Lapaquistat gezeigt.^[17]

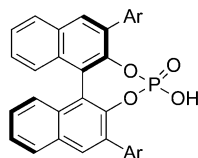
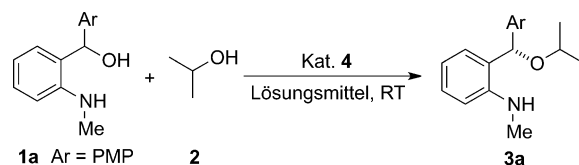
Daher beschlossen wir die enantioselektive nukleophile Addition von Alkoholen und Thiolen an Aza-*ortho*-chinonmethide zu untersuchen. Die große Herausforderung bei der Entwicklung einer generellen effizienten asymmetrischen Synthesemethode bestand darin, einen geeigneten Katalysator zu finden, der die sterisch sehr ähnlichen Arylreste des reaktiven Intermediats differenziert und somit hohe Enantioselektivitäten gewährleistet. Des Weiteren muss der Katalysator eine genügend hohe Reaktivität aufweisen, um die Dehydratisierung zu katalysieren. Da Alkoholate und Thiolate bessere Abgangsgruppen darstellen, besteht im Gegensatz zu den C-Nukleophilen die Gefahr, dass ein zu acider Katalysator das gewünschte Produkt direkt wieder in das Aza-*ortho*-chinonmethid überführt, welches dann zu unerwünschten Nebenreaktionen führen kann. Gleichzeitig darf der Katalysator aufgrund der möglichen Deprotonierung des aciden benzyllischen Protons nicht zu basisch sein, da sonst racemisches Produkt erhalten wird. Zu den geeigneten Organokatalysatoren, welche die oben genannten Bedingungen erfüllen, gehören die axial chiralen Amidiumionen,^[18] chirale Thioharnstoffe^[19] und deren Salze^[20] sowie chirale Phosphorsäurediester.^[21,22]

Nachfolgend berichten wir über die Entwicklung einer enantioselektiven nukleophilen Addition von Alkoholen und Thiolen an Aza-*ortho*-chinonmethide in Gegenwart chiraler Brønsted-Säuren.

Für die stereoselektive Bildung benzyllischer Ether wurde zuerst der benzyllische Aminoalkohol **1a** mit Isopropylalkohol **2a** in Toluol bei Raumtemperatur in Gegenwart verschiedener Phosphorsäurediester **4a–h** umgesetzt (Tabelle 1). Das gewünschte Addukt **3a** wurde in der Regel in guten Ausbeuten isoliert, unabhängig von der jeweils eingesetzten Säure (Einträge 1–7). Die Stereoselektivität der Reaktion schwankte jedoch relativ stark zwischen nahezu racemischen Produkten (Eintrag 1) und Produkten mit moderaten *ee*-Werten (Einträge 2, 3, 5 und 6). Vielversprechende Ergebnisse wurden nur für die Katalysatoren mit dem sehr sperrigen Triisopropylphenyl-Rest erhalten (Einträge 4 und 7), wobei der Katalysator **4h** mit [H₈]-BINOL-Grundgerüst geringfügig besser als der BINOL-basierte Katalysator **4d** abschnitt. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Katalysator **4i** erzielt (Eintrag 8). Die Verwendung der entsprechenden *N*-Triflylphosphoramide^[8d] resultierte in schlechteren Enantiomerenüberschüssen.^[23]

Die Verwendung verschiedener Lösungsmittel hatte einen großen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion, jedoch ließ sich kein eindeutiger Trend aus den Ergebnissen ableiten (Einträge 9–12). Überraschenderweise lieferten Benzol und Xylol die Additionsprodukte mit deutlich schlechteren *ee*-Werten im Vergleich zu Toluol, und auch die

Tabelle 1: Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen für die Oxa-Michael-Addition.^[a]



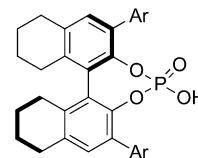
4a: Ar = 9-Phenanthryl

4b: Ar = SiPh₃

4c: Ar = 9-Anthracenyl

4d: Ar = 2,4,6-(*i*Pr)₃-C₆H₂

4i: Ar = 2,4,6-(Cy)₃-C₆H₂



4e: Ar = 9-Phenanthryl

4f: Ar = SiPh₃

4g: Ar = 9-Anthracenyl

4h: Ar = 2,4,6-(*i*Pr)₃-C₆H₂

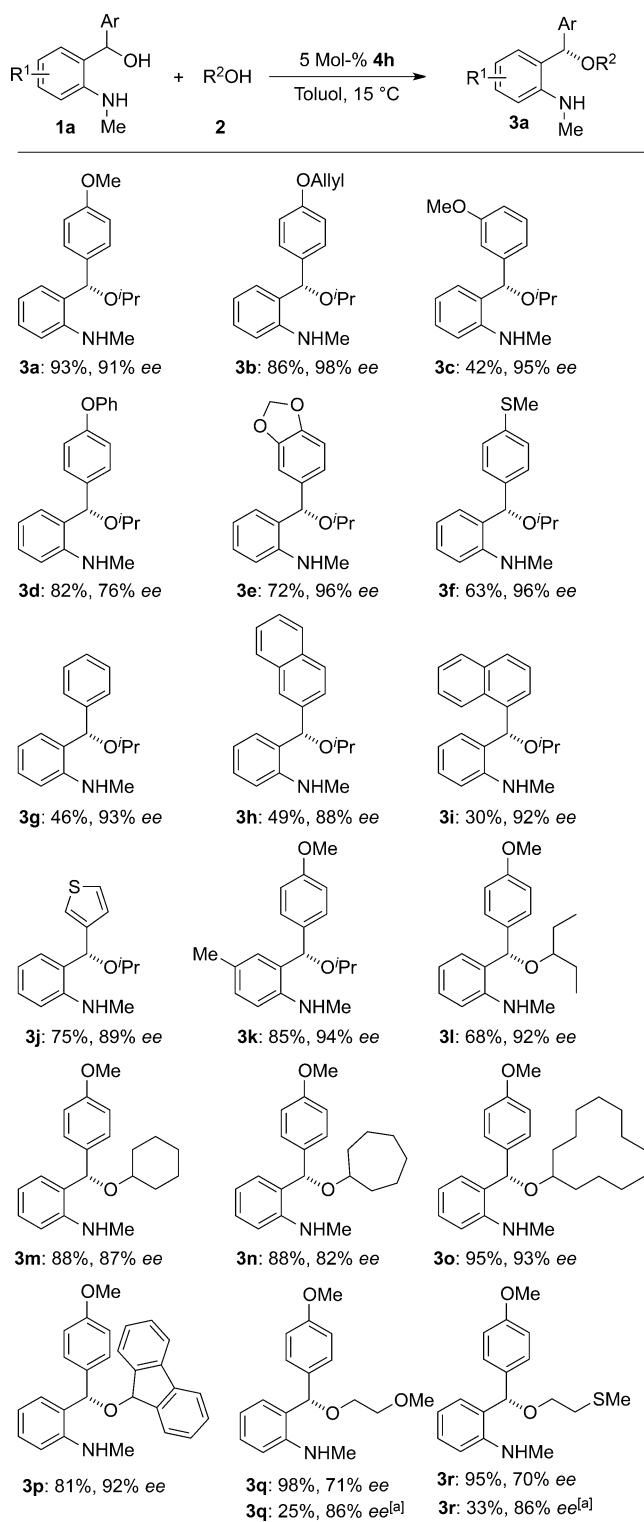
Eintrag	4	Lösungsmittel	Ausbeute [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1	4a	Toluol	88	5
2	4b	Toluol	97	41
3	4c	Toluol	93	60
4	4d	Toluol	98	78
5	4f	Toluol	99	51
6	4g	Toluol	88	57
7	4h	Toluol	99	81
8	4i	Toluol	96	82
9	4i	Benzol	92	55
10	4i	<i>o</i> -Xylol	99	58
11	4i	DCM	99	58
12	4i	THF	91	85
13 ^[d]	4h	THF	46	99
14 ^[e]	4h	Toluol	93	91
15 ^[f]	4h	Toluol	75	94

[a] Reaktionsbedingungen: **1a** (0.067 mmol), **2a** (0.13 mmol), Kat. **4** (5 Mol-%), Lösungsmittel (1.0 mL), RT, 36 h. [b] Ausbeute von **3a** nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt über HPLC mit einer chiralen stationären Phase. [d] Bei 15 °C, in Gegenwart von 4 Å MS. [e] Bei 15 °C mit 1.2 Äquivalenten **2a**, 48 h. [f] Mit 2 Mol-% **4h**, 56 h.

Verwendung von DCM konnte keine Verbesserung erzielen. Lediglich die Verwendung polarer Lösungsmittel, wie unter anderem THF, führte zu einer deutlichen Steigerung der Stereoselektivität (85 % *ee*). Erwartungsgemäß führte auch eine Absenkung der Reaktionstemperatur, in diesem Fall auf 15 °C, zu einer Verbesserung der Enantiomerenüberschüsse, allerdings auf Kosten der Reaktivität. So wurde das Produkt **3a** in THF bei 15 °C zwar mit 99 % *ee* quasi enantiomerenrein erhalten, jedoch betrug die erhaltene Ausbeute nur 46 % – lediglich die Hälfte im Vergleich zur Reaktion bei Raumtemperatur. Als Kompromiss konnte die Reaktion unter analogen Bedingungen in Toluol durchgeführt werden. Unter diesen optimierten Reaktionsbedingungen, wurde das Produkt **3a** mit 93 % Ausbeute und 91 % *ee* erhalten.

Es ist möglich die Katalysatorbeladung auf 2 Mol-% zu senken, jedoch führt dies zu einem Ausbeuteverlust.^[23]

Unter den optimierten Bedingungen wurden darauffolgend Aminoalkohole und Alkohole mit verschiedenen Substituenten erprobt (Schema 2). Generell konnte der distale^[24] aromatische Substituent sowohl elektronenreiche Ether-,



Schema 2. Substratspektrum der Oxa-Michael-Addition. [a] In THF (56 h).

Thioether und Methylgruppen in *para*- und *meta*-Position aufweisen (**3a–f**). Oft wurden dabei zu **3a** vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf Ausbeute und Selektivität erhalten. Lediglich **3c** (*meta*-OMe) wies mit 42 % eine geringere Ausbeute auf.

Moderate Ausbeuten wurden ebenfalls für elektronisch neutrale Aromaten wie Phenyl und Naphthyl erhalten (**3g–i**), dafür jedoch mit zum Teil exzellenten *ee*-Werten von bis zu 93 %. Darüber hinaus waren auch Substrate mit heteroaromatischen Substituenten zugänglich (**3j**), ebenfalls mit einer guten Ausbeute von 75 % und 89 % *ee*.

Der Aromat, der direkter Bestandteil der Aza-*ortho*-chinonmethid-Einheit ist, konnte ebenfalls substituiert und das entsprechende Produkt (**3k**) mit hervorragenden Ergebnissen erhalten werden. Die Verwendung verschiedener Alkohole war ebenfalls möglich. Generell wurden exzellente Resultate mit sekundären Alkoholen erzielt (**3l–p**), primäre Alkohole wurden jedoch nur mit moderater Selektivität im Bereich von 70 % *ee* zu den jeweiligen Benzylethern umgesetzt (**3q,r**), dafür jedoch stets mit hervorragenden Ausbeuten. Wurde die Reaktion in THF durchgeführt, konnten mit 86 % *ee* bessere Enantiomerenüberschüsse erzielt werden, jedoch waren die Ausbeuten bei längeren Reaktionszeiten geringer.

Nachgehend beschlossen wir, die entsprechende organokatalytische Addition^[25] von Thiolen an in situ generierte Aza-*ortho*-chinonmethide zu untersuchen. Für diese Sulfa-Michael-Addition wurde in ersten Experimenten der Einfluss verschiedener BINOL- und [H₈]-BINOL-basierter Phosphorsäuren auf die Umsetzung des benzylichen Aminoalkohols **1g** mit Thiophenol **5a** in Toluol bei 10 °C ermittelt (Tabelle 2). Zwar wurde in Gegenwart von 5 Mol-% der jeweiligen Brønsted-Säure das gewünschte Additionsprodukt **6a** stets in guten Ausbeuten erhalten, jedoch mit stark abweichenden Enantioselektivitäten (Einträge 1–5).

Das beste Ergebnis wurde unter Verwendung des Anthracenyl-substituierten Katalysators **4c** ermöglicht. Jedoch wurden in Gegenwart analoger Katalysatoren mit [H₈]-BINOL-Grundgerüst tendenziell bessere Enantiomerenüberschüsse erzielt (vergleiche Einträge 1/4 sowie 2/5).

Tabelle 2: Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen für die Sulfa-Michael-Addition.^[a]

Eintrag	4	Lösungsmittel	Ausbeute [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1	4a	Toluol	82	74
2	4b	Toluol	84	63
3	4c	Toluol	84	85
4	4e	Toluol	89	74
5	4f	Toluol	89	86
6	4f	Benzol	91	88
7	4f	<i>o</i> -Xylol	87	81
8	4f	Chlorbenzol	89	84
9	4f	DCM	92	80
10	4f	DCE	93	80
11	4g	Benzol	89	94

[a] Reaktionsbedingungen: **1g** (0.08 mmol), **5a** (0.09 mmol), Kat. **4** (5 Mol-%), Lösungsmittel (1.5 mL), 10 °C, 120 h. [b] Ausbeute von **6a** nach Säulenchromatographie. [c] Bestimmt über HPLC mit einer chiralen stationären Phase.

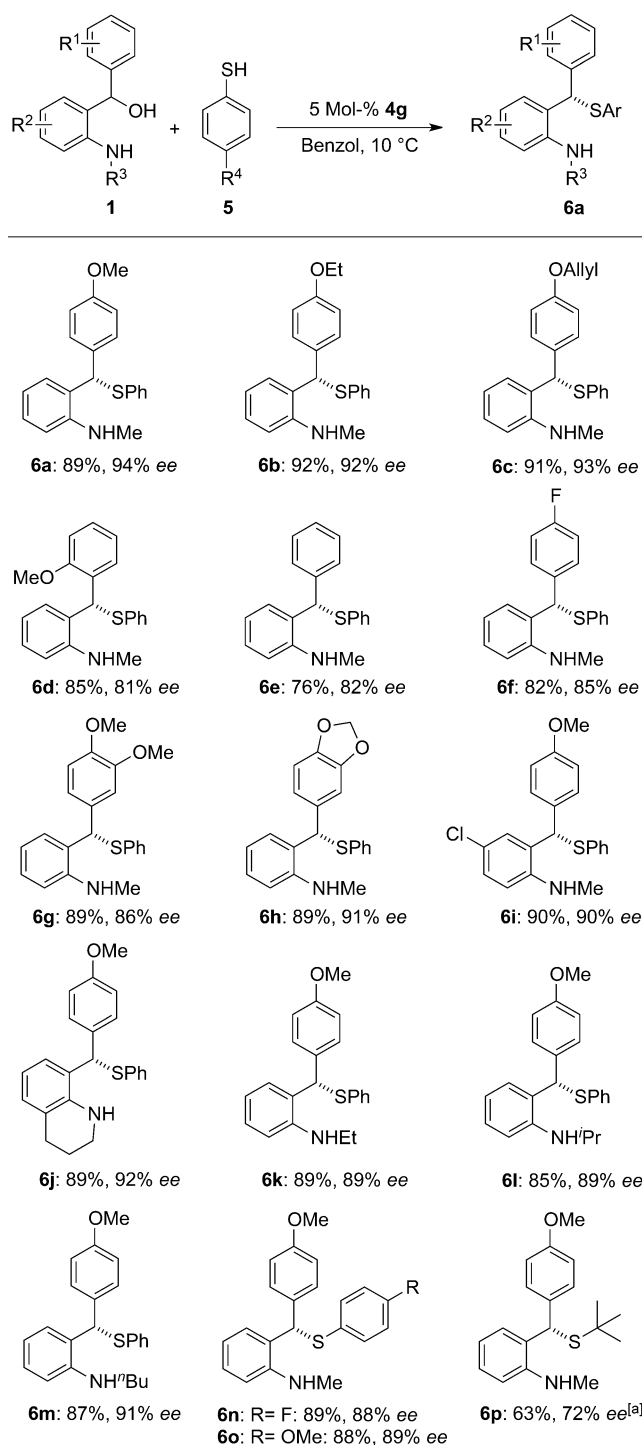
Die Durchführung der Reaktionen in unterschiedlichen Lösungsmitteln unter Verwendung des Katalysators **4f** ergab, dass Benzol und dessen Derivate Toluol, Xylol sowie Chlorbenzol bessere Resultate (bis zu 88 % *ee* in Benzol) als aliphatische, chlorierte Lösungsmittel wie DCM oder DCE lieferte. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurde schließlich das Produkt **3a** in 89 % Ausbeute und 94 % *ee* unter Verwendung des [H₈]-BINOL-Phosphorsäurediesters **4g** erhalten (Eintrag 11).^[21]

Darauf basierend versuchten wir die Reaktion für unterschiedlich substituierte Diarylmethanole und Thiole zugänglich zu machen, um die generelle Anwendbarkeit der entwickelten Methode zu belegen (Schema 3). Erfreulicherweise konnten sowohl benzyliche Alkohole mit elektronenreichen Substituenten in *ortho*- und *para*-Position am distalen Aromaten (**6a–d**, **6g,h**) als auch elektronisch neutrale bzw. elektronenarme Aromaten (**6e** bzw. **6f**) verwendet werden. Die Produkte der nukleophilen Addition wurden in Relation zum Modells substrat **1g** mit vergleichbaren Ausbeuten (76–92 %) und Selektivitäten (86–93 % *ee*) erhalten. Darüber hinaus war auch die Verwendung eines elektronenarmen Aminoalkohols möglich, bei dem ein zusätzlicher Chlorsubstituent in *para*-Position zu der für die Reaktivität entscheidenden Aminfunktion vorhanden ist. Für diesen Fall wurde das entsprechende Addukt **6i** mit 90 % Ausbeute und 90 % *ee* isoliert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für unterschiedlich substituierte Amine (R³ = Et, *i*Pr, *t*Bu – **6k–m**) sowie darüber hinaus auch für das Tetrahydrochinolinderivat **6j** erzielt. Zu einem vergleichbaren Ergebnis führte auch die Verwendung unterschiedlicher Thiophenole, überraschenderweise unabhängig von ihren elektronischen Eigenschaften (**6n,o**). Neben aromatischen Thiolen konnte auch ein aliphatisches Thiol verwendet werden (**6p**), welches in guten Ausbeuten und zufriedenstellendem Enantiomerenüberschuss erhalten wurde.

Zusammenfassend haben wir eine neue Brønsted-Säurekatalysierte enantioselective Sulfa- und Oxa-Michael-Addition an in situ generierte Chinonmethide entwickelt. Die Erzeugung der intermediär gebildeten Aza-*ortho*-chinonmethide verläuft unter sehr milden Reaktionsbedingungen in Anwesenheit geringer Mengen an chiraler Phosphorsäure und führt zu den entsprechenden benzylichen Ethern bzw. Thioethern mit überwiegend exzellenten Ausbeuten und Enantioselectivitäten. Da funktionalisierte Diarylmethanol-ether und die entsprechenden Thioether ansonsten schwerer zugänglich sind, sollten die hier vorgestellten asymmetrischen organokatalysierten Additionsreaktion von großem Nutzen in der Synthese biologisch relevanter Verbindungen sein. Weitere Untersuchungen zur Substratbreite und Anwendbarkeit sind Gegenstand aktueller Arbeiten.

Acknowledgements

S.M. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung durch die International Research Training Group SeleCa (IRTG 1628), H.-H.L. dankt dem DAAD für ein Promotionsstipendium, M.S. dankt der Japanese Society for the Promotion of Science für finanzielle



Scheme 3. Substratspektrum der Sulfa-Michael-Addition. [a] Mit Katalysator **4h**.

Unterstützung durch ein Japanese–German Graduate Externship.

Stichwörter: Brønsted-Säuren · Carbeniumionen · Michael-Addition · *ortho*-Chinonmethide · Substitutionsreaktionen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4803–4807
Angew. Chem. **2016**, 128, 4882–4887

- [1] Übersichtsartikel: K. Wojciechowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3587.
- [2] F. Avemaria, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6785.
- [3] a) Q.-Q. Yang, C. Xiao, L.-Q. Lu, J. An, F. Tan, B.-J. Li, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9137; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 9271; b) Q.-Q. Yang, Q. Wang, J. An, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8401; c) M. T. Hovey, C. T. Check, A. F. Sipher, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9603; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 9757.
- [4] a) H. Steinhagen, E. J. Corey, *Org. Lett.* **1999**, 1, 823; b) D. Keck, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916.
- [5] P. S. Baran, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14028.
- [6] Für andere Naturstoffsynthesen, siehe: a) S. L. Crawley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3169; b) S. L. Crawley, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3995; c) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, 446, 404; d) H. Wu, F. Xue, X. Xiao, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14052; e) Z. Xu, X. Bao, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14937; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 15150.
- [7] Beispiele: a) D. Wilcke, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2011**, 1235; b) O. El-Sepelgy, S. Haseloff, S. K. Alamsetti, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7923; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8057; c) C.-C. Hsiao, H.-H. Liao, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13258; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 13474; d) G. C. Tsui, L. Liu, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7703; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 7814; e) S. Saha, S. K. Alamsetti, C. Schneider, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1461; f) S. Saha, C. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 2348; g) S. Saha, C. Schneider, *Org. Lett.* **2015**, 17, 648; h) C.-C. Hsiao, S. Raja, H.-H. Liao, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5762; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 5854; Übersichtsartikel zur Verwendung von *ortho*-Chinonmethiden in asymmetrischen Reaktionen: i) L. Caruana, M. Fochi, L. Bernardi, *Molecules* **2015**, 20, 11733; j) Z. Wang, J. Sun, *Synthesis* **2015**, 3629; für eine Thio-lierung an der Wasser/Öl-Phasentransferkatalyse: k) W. Guo, B. Wu, X. Zhou, P. Chen, X. Wang, Y.-G. Zhou, Y. Liu, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4522; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 4605; für die analoge Addition von Alkoholen und Thiolen an Chinonmethide, siehe: l) Z. Lai, J. Sun, *Synlett* **2016**, 27, 558; m) Z. Lai, Z. Wang, J. Sun, *Org. Lett.* **2015**, 17, 6058.
- [8] a) C. Wang, J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8118; b) A. Lee, A. Younai, C. K. Price, J. Izquierdo, R. K. Mishra, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10589; c) G. Li, H. Liu, G. Lv, Y. Wang, Q. Fu, Z. Tang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4125; d) H.-H. Liao, A. Chatupheeraphat, C.-C. Hsiao, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15540; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 15760.
- [9] G. Zhan, M.-L. Shi, Q. He, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4750.
- [10] a) R. D. Bowen, D. E. Davies, C. W. G. Fishwick, T. O. Glasby, S. J. Noyce, R. C. Storr, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4501; b) J. M. Wiebe, A. S. Caillé, L. Trimble, C. K. Lau, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11705; c) N. Martín, A. Martínez-Grau, L. Sánchez, C. Seoane, M. Torres, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8074.
- [11] a) 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; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9595; für andere photochemische Beispiele, siehe: b) H. Kristinsson, G. W. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1579; c) M. Ikeda, S. Matsugashita, F. Tabusa, H. Ishibashi, Y. Tamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 575; d) M. Lancaster, D. J. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 471.
- [12] Weitere Beispiele zur Erzeugung von Aza-*ortho*-chinonmethiden: a) Y. Ito, S. Miyata, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5250; b) K. Wojciechowski, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7277; c) P. Dalla Croce, C. Rosa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1809; d) M. Ohno, H. Sato, S. Eguchi, *Synlett* **1999**, 207; e) K. Wojciechowski, S. Kosinski, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 947; f) J. Fan, C. Wan, G. Sun, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8608; g) C. Wang, N. Pahadi, J. A. Tunge, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5102; h) F. J. Robertson, B. D. Kenimer, J. Wu, *Tetrahedron* **2011**, 67, 4327.
- [13] a) D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, F. E. Michael, M. R. Gagne, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2994; b) D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, F. E. Michael, M. R. Gagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7905.
- [14] a) J. C. Anderson, M. Harding, *Chem. Commun.* **1998**, 393; b) M. Mellah, A. Voituriez, E. Schulz, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5133; c) S. Subirats, C. Jimeno, M. A. Pericas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1413; d) C. E. Aroyan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 256; e) S. Fanjul, A. N. Hulme, J. W. White, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4219; f) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5841.
- [15] A. Omelchenko, R. Bouchard, H. D. Le, P. Choptiany, N. Visen, M. Hnatowich, L. V. Hryshko, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 306, 1050.
- [16] X. Yang, L. Buzon, E. Hamaoka, K. K.-C. Liu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4447.
- [17] T. Miki, M. Kori, H. Mabuchi, R. Tozawa, T. Nishimoto, Y. Sugiyama, K. Teshima, H. Yukimasa, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4571.
- [18] Grundlegende Arbeiten zu Amidiniumionen: a) S. Lehr, K. Schütz, M. Bauch, M. W. Göbel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 984; *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1041; b) T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.* **2000**, 2, 179; c) M. Weimar, G. Dürner, J. W. Bats, M. W. Göbel, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2718.
- [19] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550; c) M. Kotke, P. R. Schreiner in *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. M. Pihko), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 141–251; d) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187.
- [20] Beispiele: a) E. G. Klauber, C. Kanta De, T. K. Shah, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13624; b) D. Seidel, *Synlett* **2014**, 783; c) N. Mittal, K. M. Lippert, C. Kanta De, E. G. Klauber, T. J. Emge, P. R. Schreiner, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5748.
- [21] Ausgewählte Artikel: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744; b) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929; c) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, R. M. Koenigs, W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13116; d) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6706; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6838; e) S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209; f) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4539; g) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047; h) I. Atodiresei, C. Vila, M. Rueping, *ACS Catal.* **2015**, 5, 1972.
- [22] Beispiele aus unserer Gruppe: a) H. Kim, E. Sugiono, Y. Nagata, M. Wagner, M. Bonn, M. Rueping, J. Hunger, *ACS Catal.* **2015**, 5, 6630; b) X. Hong, H. Başpınar Küçük, M. S. Maji, M. Rueping, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13769; c) K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11569; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11783; d) H.-H. Liao, C.-C. Hsiao, E. Sugiono, M. Rueping, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7953; e) A. Das, C. M. R. Volla, I. Atodire-

- sei, W. Bettray, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8008; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8166; f) C.-C. Hsiao, H.-H. Liao, E. Sugiono, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9775; g) M. Rueping, M. S. Maji, H. Başpınar Küçük, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12864; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 13036; h) M. Rueping, S. Raja, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1819; i) S. Raja, W. Ieawsuwan, V. Korotkov, M. Rueping, *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 2361; j) M. Rueping, W. Ieawsuwan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11450; k) M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6364; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6488; l) M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3732; m) M. Rueping, B. N. Nachtsheim, *Synlett* **2010**, 119; n) M. Rueping, M.-Y. Lin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4169; o) M. Rueping, A. Kuenkel, R. Fröhlich, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4173; p) M. Rueping, C. Brinkmann, A. P. Antonchick, I. Atodiresei, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4604; q) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 10090; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 10244.
- [23] Für weitere Informationen zur Reaktionsoptimierung, siehe Hintergrundinformationen.
- [24] Distal bezeichnet in diesem Kontext den Aromaten, der nicht Bestandteil der Azachinonmethid-Einheit ist.
- [25] Übersichtsartikel zur Anwendung der Organokatalyse in der Synthese von bioaktiven Molekülen und Naturstoffen: a) R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575; b) E. Marqués-López, R. P. Herrera, M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1138.

Eingegangen am 2. Dezember 2015,
veränderte Fassung am 8. Januar 2016
Online veröffentlicht am 8. März 2016