

# Brønsted-Säure-katalysierte Addition von Enamiden an *ortho*-Chinonmethidimine – ein effizienter und hoch enantioselektiver Zugang zu chiralen Tetrahydroacridinen

Martin Kretzschmar, Tomáš Hodík und Christoph Schneider\*

**Abstract:** Eine direkte, hoch enantioselektive Synthese von Tetrahydroacridinen gelang durch Phosphorsäure-katalysierte Addition von Enamiden an in situ erzeugte *ortho*-Chinonmethidimine mit nachfolgender Eliminierung. Diese neue, einstufige Methode eröffnet einen sehr effizienten, eleganten und selektiven Zugang zu wertvollen N-Heterocyclen mit einem 1,4-Dihydrochinolin-Motiv. Die Reaktionsprodukte lassen sich anschließend direkt durch diastereoselektive Hydrierung und N-Entschützung in freie Hexahydroacridine mit insgesamt drei neuen stereogenen Zentren überführen.

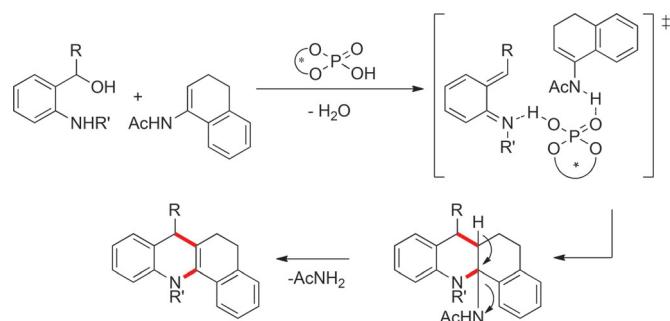
Die effiziente und selektive Synthese komplexer, enantiomerenreiner Verbindungen mit hoher biologischer Aktivität ist ein wesentliches Ziel in der organischen Syntheseschemie. Katalytische, enantioselektive Prozesse, die darüber hinaus zu mehreren Bindungsbildungen in einem Schritt führen, zeichnen sich durch besondere Eleganz und Effizienz aus und gewinnen in diesem Kontext zunehmend an Attraktivität.<sup>[1]</sup>

1,4-Dihydrochinoline sind in der Medizin und Biologie wegen ihrer biologischen Aktivität sehr wichtige Strukturelemente, die unter anderem krebshemmende, HIV-Integrase-hemmende sowie antimikrobielle Eigenschaften aufweisen.<sup>[2]</sup> Hydroacridine spielen eine große Rolle bei der Bekämpfung der Alzheimer-Krankheit und wurden bereits als reversible Acetylcholinesterase-Hemmer zugelassen.<sup>[3]</sup> Trotz des großen Potenzials dieser Verbindungsklasse gibt es bisher nur wenige direkte Synthesen, die in ihrer Substratbreite zudem stark limitiert sind.<sup>[4]</sup> Wünschenswert wäre ein möglichst breiter und direkter präparativer Zugang zu diesem wichtigen Strukturmotiv, der ohne diese Limitierungen auskommt.

Wir berichten hier über eine konzeptionell neue, einstufige Synthesestrategie, deren Schlüsselschritt eine Phosphorsäure-katalysierte, hoch enantioselektive, formale Cycloaddition von Enamiden mit in situ generierten *ortho*-Chinonmethidiminen ist (Schema 1). Die dadurch zugänglichen Tetrahydrobenzo[c]acridine sind darüber hinaus durch diastereoselektive Hydrierung sehr leicht in gesättigte, zwei neue stereogene Zentren enthaltende Verbindungen überführbar, deren Tetrahydrochinolin-Motiv ebenfalls für seine vielfältigen biologischen Aktivitäten bekannt ist.<sup>[5]</sup>

[\*] M. Sc. M. Kretzschmar, M. Sc. T. Hodík, Prof. Dr. C. Schneider  
Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig  
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)  
E-Mail: schneider@chemie.uni-leipzig.de

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:  
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201604201> zu finden.



Schema 1. Konzeption der N-Heterocyclen-Synthese.

*Ortho*-Chinonmethidimine stellen transiente Synthese-intermediate dar, die unter Rearomatisierung sehr leicht mit elektronenreichen  $2\pi$ -Komponenten in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf und mit Nucleophilen in konjugierten 1,4-Additionen abreagieren können.<sup>[6]</sup> Ihre Bildung kann dabei auf vielfältige Art und Weise erfolgen, beispielsweise durch Thermolyse und Photolyse sowie durch Säure- oder Basen-vermittelte Eliminierungen.<sup>[7]</sup> Allerdings gibt es gegenwärtig nur sehr wenige katalytische, asymmetrische Prozesse, die das erhebliche Synthesepotenzial von *ortho*-Chinonmethidiminen tatsächlich nutzen.<sup>[8]</sup> Tunge und Wang haben eine Palladium-katalysierte, formale [4+2]-Cycloaddition von Alkylidenmalononitrilen entwickelt, die zu Tetrahydrochinolinen führt.<sup>[8a]</sup> Scheidt et al. konnten zeigen, dass mit N-heterocyclischen Carbenen als Katalysatoren erzeugte Azoliumenolate mit *ortho*-Chinonmethidiminen hoch enantioselektiv zu Dihydrochinolonen reagieren.<sup>[8b]</sup> Eine Brønsted-Säure-katalysierte Transferhydrierung von 1,2-Dihydrochinolinen mit Hantzsch-Estern wurde von Li et al. beschrieben.<sup>[8c]</sup>

Wir<sup>[9]</sup> und andere Arbeitsgruppen<sup>[10]</sup> haben Phosphorsäure-katalysierte, enantioselektive, konjugierte Additionen verschiedener  $\pi$ -Nucleophile an die verwandten *ortho*-Chinonmethide beschrieben, die in situ aus den entsprechenden Benzhydrylalkoholen durch Dehydratisierung leicht zugänglich sind. Auf diese Weise konnten wir eine ganze Bandbreite benzanellierte Sauerstoffheterocyclen mit hoher Enantiomerenreinheit zugänglich machen. Rueping und Mitarbeiter haben dieses Konzept unabhängig von uns kürzlich auch auf *ortho*-Chinonmethidimine übertragen und Indole und Alkohole in einer einfachen konjugierten Addition umgesetzt.<sup>[11]</sup>

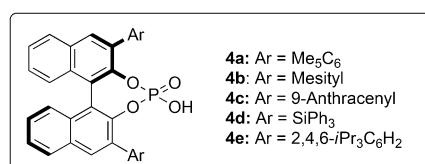
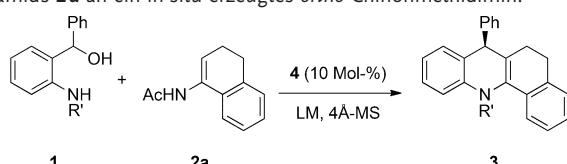
Unsere Planung für die Synthese der Tetrahydroacridine sah in Anlehnung an unsere früheren Arbeiten vor, N-geschützte *ortho*-Aminobenzhydrylalkohole unter Phosphorsäurekatalyse<sup>[12]</sup> in situ zu H-Brücken-gebundenen *ortho*-

Chinonmethidiminen umzusetzen. Diese sollten anschließend im Sinne einer bifunktionellen Katalyse durch formale Cycloaddition mit einem Enamid<sup>[13]</sup> und Bildung zweier neuer Bindungen direkt zum Stickstoffheterocycles reagieren und nach Eliminierung von Acetamid ein Tetrahydrobenzo[c]acridin als Reaktionsprodukt liefern (Schema 1).

Erste Experimente wurden mit dem N-Allyl-geschützten *ortho*-Aminobenzhydrylalkohol **1a**, dem Tetralon-basierten N-Acetylenamid **2a** und 10 Mol-% der chiralen Binol-Phosphorsäure **4a** in Chloroform bei Raumtemperatur über drei Tage durchgeführt. Dabei wurde das Tetrahydrobenzo[c]acridin **3a** in 72% Ausbeute und mit e.r. 96:4 erhalten (Tabelle 1, Nr. 1). Bei der Handhabung der Produkte wurde

Substrat **1d** für die weiteren Studien ausgewählt wurde (Nr. 1–4). In einem kurzen Test verschiedener Lösungsmittel erwies sich Chloroform als besser geeignet als andere Lösungsmittel (Nr. 5–8). Anschließend wurden im Rahmen eines Katalysator-Tests Binol-Phosphorsäuren **4a–e** mit verschiedenen 3,3'-Substituenten getestet, wobei sich die Phosphorsäure **4a** mit 3,3'-Pentamethylphenyl-Gruppen als optimal herausstellte (Nr. 9–12). Weiterhin führte eine Verlängerung der Reaktionszeit zu einer verbesserten Ausbeute (Nr. 12). Mithilfe einer Kristallstrukturanalyse des Tetrahydrobenzo[c]acridins **3d** konnte die absolute Konfiguration der Reaktionsprodukte eindeutig zugeordnet werden (Abbildung 1).<sup>[14]</sup>

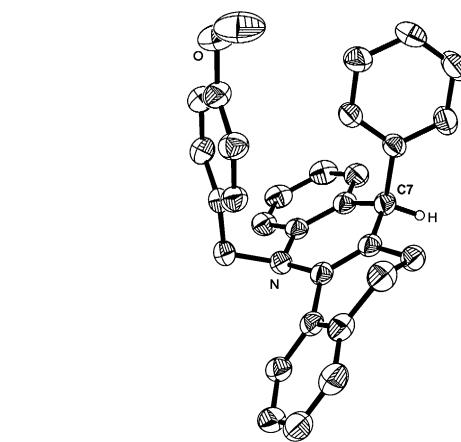
**Tabelle 1:** Optimierung der Phosphorsäure-katalysierten Addition des Enamids **2a** an ein in situ erzeugtes *ortho*-Chinonmethidimin.<sup>[a]</sup>



| Nr. | LM                              | R' (Produkt)         | Kat.      | Ausb. [%] <sup>[b]</sup> | e.r. <sup>[c]</sup> |
|-----|---------------------------------|----------------------|-----------|--------------------------|---------------------|
| 1   | CHCl <sub>3</sub>               | Allyl ( <b>3a</b> )  | <b>4a</b> | 72                       | 96:4                |
| 2   | CHCl <sub>3</sub>               | PMP ( <b>3b</b> )    | <b>4a</b> | 61                       | 85:15               |
| 3   | CHCl <sub>3</sub>               | Benzyl ( <b>3c</b> ) | <b>4a</b> | 73                       | 96:4                |
| 4   | CHCl <sub>3</sub>               | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4a</b> | 75                       | 97:3                |
| 5   | CHCl <sub>3</sub>               | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4b</b> | 65                       | 96:4                |
| 6   | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4b</b> | 74                       | 95:5                |
| 7   | Toluol                          | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4b</b> | 50                       | 93:7                |
| 8   | CH <sub>3</sub> CN              | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4b</b> | 34                       | 73:27               |
| 9   | CHCl <sub>3</sub>               | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4c</b> | 45                       | 89:11               |
| 10  | CHCl <sub>3</sub>               | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4d</b> | 51                       | 65:35               |
| 11  | CHCl <sub>3</sub>               | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4e</b> | 68                       | 89:11               |
| 12  | CHCl <sub>3</sub>               | PMB ( <b>3d</b> )    | <b>4a</b> | 79 <sup>[d]</sup>        | 97:3                |

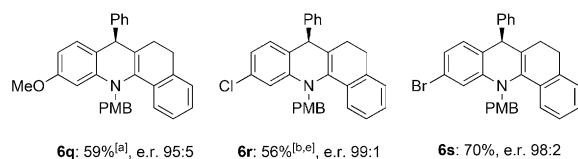
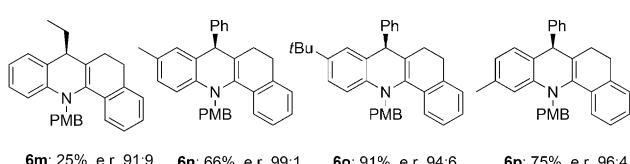
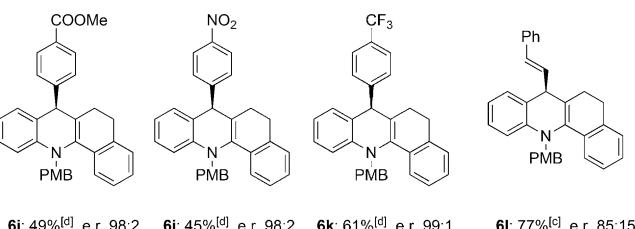
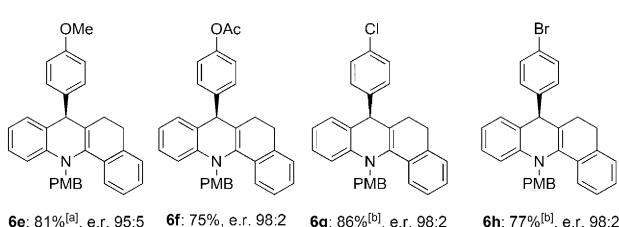
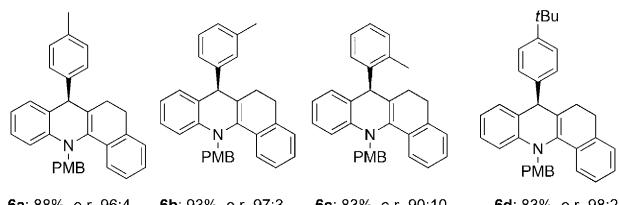
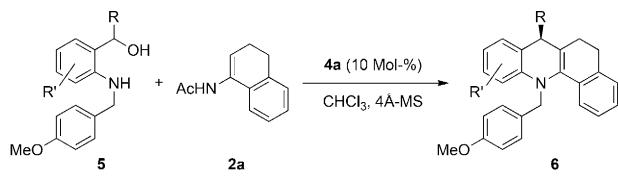
[a] Reaktionsbedingungen: 0.10 mmol (1.0 Äquiv.) *ortho*-Aminobenzhydrylalkohol **1**, 0.12 mmol (1.2 Äquiv.) Enamid **2a**, Katalysator **4** (10 Mol-%), 4 Å-Molsieb pulverisiert (25 mg), Lösungsmittel (1 mL), RT, 3 Tage. [b] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie. [c] Enantiomerenverhältnis wurde mittels HPLC an chiraler stationärer Phase ermittelt (siehe die Hintergrundinformationen). [d] Reaktionszeit 4 Tage.

festgestellt, dass diese unter der Einwirkung von Licht und Luftsauerstoff sehr schnell zum aromatisierten Acridin **8** umgesetzt wurden. In der Folge wurde deshalb weitgehend unter Lichtausschluss gearbeitet, um diese unerwünschte Weiterreaktion zu vermeiden. Umsatz des freien Anilins (R'=H) lieferte nicht das erwünschte Produkt, sondern sofort das aromatisierte Acridin **8**. Bei der Testung weiterer N-Substituenten fiel auf, dass aliphatische Gruppen hinsichtlich der Ausbeute wie auch der Selektivität die besten Resultate lieferten, weshalb wegen der späteren leichteren Abspaltung das N-p-Methoxybenzyl(PMB)-geschützte



**Abbildung 1.** Molekülstruktur von **3d** im Kristall. Auslenkungsellipsoide bei 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.<sup>[14]</sup>

Die Substratbreite des Prozesses konnte anschließend durch Reaktion breit substituierter *ortho*-Aminobenzhydrylalkohole **5** mit dem Enamid **2a** gezeigt werden (Schema 2). So wurde in 7-Position des Acridingerüstes eine ganze Bandbreite elektronisch unterschiedlich aktiver Arylsubstituenten toleriert und lieferte dabei durchgehend exzellente Selektivitäten von bis zu e.r. 99:1 sowie moderate bis sehr gute Ausbeuten in Abhängigkeit von den elektronischen Substituenteneffekten. Die Acridine **6a–f** mit elektronisch neutralen oder elektronenreichen 7-Arylgruppen wurden in schneller Reaktion und sehr guter Ausbeute sowie mit meist hervorragender Enantioselektivität gebildet. In dieser Kategorie führte lediglich das *ortho*-substituierte Substrat zu einem geringen Abfall der Enantioselektivität auf e.r. 90:10 (siehe **6c**). Die *para*-Halogen-substituierten Produkte **6g,h** wurden ebenfalls in guten Ausbeuten und mit exzellenten Selektivitäten erhalten, erforderten jedoch längere Reaktionszeiten, vermutlich wegen des negativen induktiven Effektes. Die Produkte **6i–k** mit elektronenarmen 7-Arylsubstituenten wurden wiederum mit durchgehend exzellenter Selektivität, jedoch nur in moderaten Ausbeuten gebildet und erforderten auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40°C. Diese Substituenteneffekte lassen als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der gesamten Reaktionskaskade auf die Bildung des *ortho*-Chinonmethidims schließen, das von elektronenreichen Substituenten besser stabilisiert

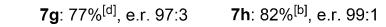
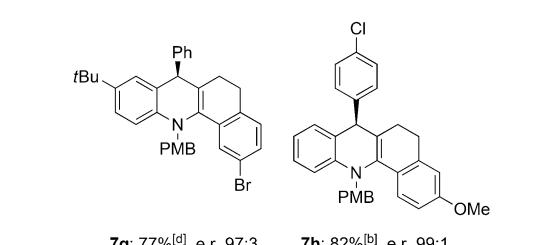
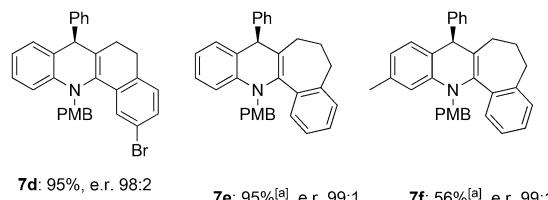
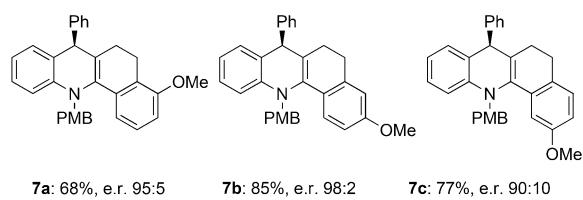
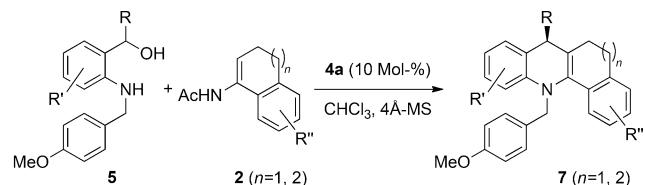


**Schema 2.** Substratbreite der Phosphorsäure-katalysierten Synthese der 5,6,7,12-Tetrahydrobenzo[*c*]acridine **6**. Reaktionsbedingungen: 0.10 mmol (1.0 Äquiv.) PMB-geschützter *ortho*-Aminobenzylalkohol **5**, 0.12 mmol (1.2 Äquiv.) Enamid **2a**, Katalysator **4a** (10 Mol-%), 4 Å-Molsieb pulverisiert (25 mg), CHCl<sub>3</sub> (1 mL), RT, 4 Tage. [a] Reaktionszeit 24 h. [b] Reaktionszeit 6 Tage. [c] Temperatur: 0°C. [d] Temperatur: 40°C. [e] Sehr hohe Lichtempfindlichkeit.

werden kann.<sup>[15]</sup> Auch die Alkenyl- und Alkyl-substituierten Produkte **6l** und **6m** konnten mit guter Enantioselektivität von bis zu e.r. 91:9 erhalten werden. Die nur moderate Ausbeute von **6m** ist vermutlich der geringeren Stabilität des *in situ* gebildeten *ortho*-Chinonmethidins geschuldet. Auch Strukturvariationen im Acridingerüst konnten durch Auswahl des entsprechenden Aminobenzhydrylalkohols **5** realisiert werden. So wurden Alkyl-, Alkoxy- und Halogensub-

stituenten in die Positionen 9 und 10 eingeführt, und die Produkte **6n–s** wurden in jeweils guter Ausbeute sowie mit bis zu e.r. 99:1 gebildet.

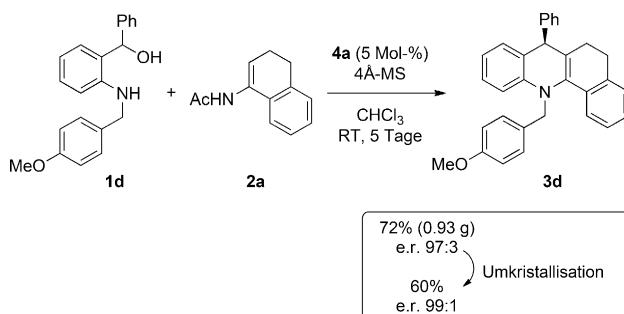
Um die Gerüstdiversität der Produkte zu erhöhen, wurden weitere Enamide **2b–f** zur Reaktion gebracht (Schema 3). So wurden Alkoxy- und Bromsubstituenten an



**Schema 3.** Erweiterung des Substratspektrums auf weitere Enamide **2**. Reaktionsbedingungen: 0.10 mmol (1.0 Äquiv.) PMB-geschützter *ortho*-Aminobenzylalkohol **5**, 0.12 mmol (1.2 Äquiv.) Enamid **2**, Katalysator **4a** (10 Mol-%), 4 Å-Molsieb pulverisiert (25 mg), CHCl<sub>3</sub> (1 mL), RT, 4 Tage. [a] Reaktionszeit 24 h. [b] Reaktionszeit 6 Tage. [c] Temperatur: 0°C. [d] Sehr hohe Lichtempfindlichkeit.

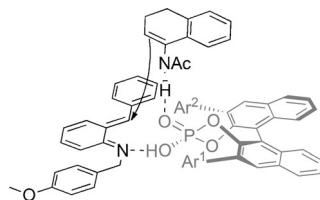
verschiedenen aromatischen Positionen des Tetralongrundgerüstes sehr gut toleriert und lieferten die Produkte **7a–d** in durchgehend guten Ausbeuten und mit sehr guter Enantioselektivität. Auch eine Ringaufweitung wie im Enamid **2f** (*n*=2) war problemlos möglich und ergab das Produkt **7e** in nahezu quantitativer Ausbeute und mit e.r. 99:1 nach nur einem Tag Reaktionszeit.<sup>[16]</sup> Reaktionen der Enamide **2c**, **2e** und **2f** mit den *ortho*-Aminobenzhydrylalkoholen **5g**, **5o** und **5p** ergaben schließlich hoch substituierte 1,4-Dihydrochinalinsysteme **7f–h** in jeweils guter Ausbeute und durchgehend mit e.r. >97:3. Kontrollexperimente mit N-alkylierten N-Acetylenamiden, die über kein freies NH-Proton mehr verfügen, lieferten kein gewünschtes Produkt, was für die Annahme einer zusätzlichen H-Brückenaktivierung des Nucleophils in dieser Reaktion spricht.

Um die Praktikabilität des Verfahrens zu demonstrieren, haben wir die Synthese des Tetrahydrobenzo[c]acridins **3d** im Gramm-Maßstab durchgeführt (Schema 4). Dabei konnten wir unter Beibehaltung einer guten Ausbeute von 72% und einer exzellenten Selektivität von e.r. 97:3 die Katalysatorbeladung auf 5 Mol-% verringern und 0.93 g des Produktes erhalten. Nach einmaliger Umkristallisation konnte das Produkt **3d** praktisch enantiomerenrein erhalten werden.



**Scheme 4.** Synthese von **3d** im Gramm-Maßstab.

Mechanistisch kann die Titelreaktion entweder im Sinne einer konzertierten [4+2]-Cycloaddition oder als stufenweiser Prozess erfolgen, der von einer konjugierten Addition eingeleitet wird, woran sich direkt eine Cyclisierung zum Aminal anschließt.<sup>[17]</sup> Wir gehen gegenwärtig davon aus, dass die chirale Phosphorsäure im Übergangszustand der Reaktion sowohl das *ortho*-Chinonmethidimin als auch das Enamid über Wasserstoffbrücken aktiviert und fixiert (Abbildung 2).

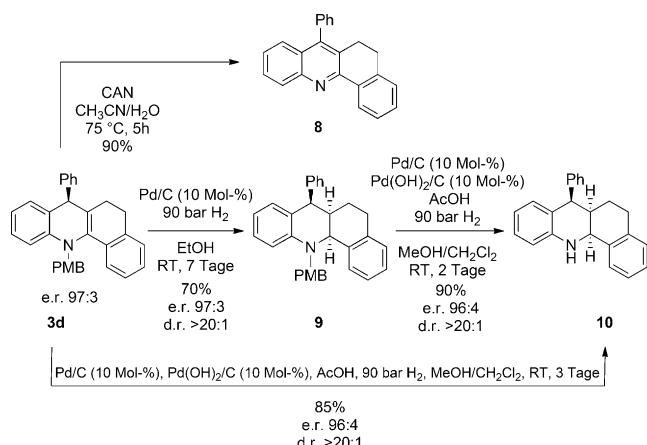


**Abbildung 2.** Postulierter Übergangszustand der Reaktion.

Die der konjugierten Position des *ortho*-Chinonmethidimins näherstehende Arylgruppe Ar<sup>2</sup> des Katalysators schirmt im vorgeschlagenen Übergangszustand die Unterseite effektiv ab und lenkt den nucleophilen Angriff des Enamids auf die Oberseite des *ortho*-Chinonmethidimins. Eine solche Anordnung könnte auch den beobachteten Abfall der Selektivität für Substrate mit *ortho*-substituierten β-Arylgruppen erklären.

Für die weitere Funktionalisierung der Reaktionsprodukte sollte zunächst die PMB-Gruppe abgespalten werden, was prinzipiell sowohl oxidativ als auch hydrogenolytisch möglich ist. Nicht ganz unerwartet führte die oxidative Abspaltung mit Cerammoniumnitrat (CAN) jedoch fast quantitativ zum Acridin **8**, dessen Bildung bereits zuvor unter Lichteinfluss beobachtet worden war. Als alternative Ent-

schüttungsstrategie wurde daher eine hydrogenolytische Variante gewählt. Dazu wurde mit 10 Mol-% Palladium auf Aktivkohle in Ethanol bei 90 bar Wasserstoffdruck zunächst selektiv die Enamindoppelbindung hydriert und so das PMB-geschützte Hexahydrobenzo[c]acridin **9** in guter Ausbeute und mit vollständiger Diastereoselektivität erhalten (Schema 5). Die relative Konfiguration von **9** wurde durch



**Scheme 5.** Weiterführende Funktionalisierung von **3d**.

NOESY-NMR-Messungen bestimmt (siehe die Hintergrundinformationen) und ergibt sich aus der bevorzugten Hydrierung der sterisch leichter zugänglichen Unterseite von **3d** (vgl. auch die Molekülstruktur in Abbildung 1).

Anschließend wurde durch eine Kombination aus Palladium auf Aktivkohle und dem Pearlman-Katalysator unter Zusatz von Essigsäure in Methanol<sup>[18]</sup> das freie Hexahydrobenzo[c]acridin **10** in guter Ausbeute und Selektivität erhalten. Diese Sequenz aus Enaminhydrierung und PMB-Abspaltung lässt sich auch direkt in einer Stufe durch simultane Verwendung von Palladium und Pd(OH)<sub>2</sub> auf Aktivkohle in Essigsäure/Methanol durchführen. Auf diese Weise konnten wir das freie Hexahydrobenzo[c]acridin **10** direkt aus **3d** in 85% Ausbeute als einheitliches Diastereomer und mit e.r. 96:4 erhalten.

Wir haben eine breit anwendbare, Phosphorsäure-katalysierte, enantioselektive Addition von Enamiden an in situ generierte *ortho*-Chinonmethidimine entwickelt, die als Reaktionsprodukte wertvolle Tetrahydroacridine in sehr guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten liefert. Die Praktikabilität des Verfahrens wurde durch einen in großem Maßstab durchgeführten Versuch unter Beweis gestellt. Die Produkte konnten darüber hinaus hoch diastereoselektiv in gesättigte Hexahydroacridine mit zwei neuen stereogenen Zentren überführt werden. Die Erweiterung des Verfahrens auf andere Nucleophile sowie weitere Funktionalisierungen der Reaktionsprodukte sind Gegenstand laufender Untersuchungen.

## Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SCHN 441/11-1) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. M. Kretzschmar und T. Hodík sind der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU) bzw. dem DAAD für die Gewährung von Promotionsstipendien zu Dank verpflichtet. Wir danken Prof. D. Sieler (Universität Leipzig) für die Anfertigung der Kristallstrukturanalyse und den Firmen Evonik und BASF für Chemikalienspenden.

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen ·  
Chirale Phosphorsäuren · Organokatalyse ·  
*ortho*-Chinomethidimine · Stickstoffheterocyclen

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9788–9792  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9941–9946

- [1] Repräsentative Übersichten: a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Huettl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590–1601; b) E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley, New York, **2009**; c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178; d) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314–325; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320–332; e) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237–294; f) H. Pellissier, *Organocatalysis in Domino Processes* (Hrsg.: L. F. Tietze), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**, S. 325–358; für einen Überblick über Domino-Reaktionen im Allgemeinen siehe z.B. g) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; h) *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis* (Hrsg.: L. F. Tietze), Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [2] a) J. Y. Nagasawa, J. Song, H. Chen, H.-W. Kim, J. Blazel, S. Ouk, B. Groschel, V. Borges, V. Ong, L.-T. Yeh, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 760–763; b) P. Chidurala, V. Jetti, R. Padgadala, J. S. Meshram, S. B. Jonnalagadda, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1302–1307; c) M. Hemmer, S. Krawczyk, I. Simon, H. Lage, A. Hilgeroth, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5015–5021; d) M. Hemmer, S. Krawczyk, I. Simon, A. Hilgeroth, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3005–3008.
- [3] G. R. Proctor, A. L. Harvey, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 295–302.
- [4] a) K. Namba, M. Kanaki, H. Suto, M. Nishizawa, K. Tanino, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1222–1225; b) K.-Y. Park, J. Lee, S. J. Park, J.-N. Heo, H. J. Lim, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3917–3926; c) M.-L. Bennasar, T. Roca, M. Monerris, D. García-Díaz, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4035–4038; d) S. Stokes, M. Bekkam, M. Rupp, K. Mead, *Synlett* **2012**, *23*, 389–392; e) J. N. Kim, H. S. Kim, J. H. Gong, Y. M. Chung, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8341–8344; f) G. Viault, D. Grée, T. Roisnel, S. Chandrasekhar, R. Grée, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10149–10154; g) X. Zhang, X. Song, H. Li, S. Zhang, X. Chen, X. Yu, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7282–7286; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7394–7398; h) Y. Lee, S. Heo, S.-G. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1545–1550; i) F. Rezgui, P. Mangeney, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6241–6244; j) Y. Mikata, S. Aida, S. Yano, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2921–2924; k) A. Suresh Kumar, T. Prabhakar Reddy, R. Madhavachary, D. B. Ramachary, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5494–5499.
- [5] a) P. D. Leeson, R. W. Carling, K. W. Moore, A. M. Moseley, J. D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker, A. C. Foster, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954–1968; b) V. Sridharan, P. A. Suravanshi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259; c) R. N. Asolkar, D. Schröder, R. Heckmann, S. Lang, I. Wagner-Döbler, H. Laatsch, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 17–23.
- [6] K. Wojciechowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3587–3605.
- [7] a) H. Steinhagen, E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1928–1931; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2054–2056; b) R. D. Bowen, D. E. Davies, C. W. G. Fishwick, T. O. Glasbey, S. J. Noyce, R. C. Storr, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4501–4504; c) M. T. Hovey, C. T. Check, A. F. Sipher, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9603–9607; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9757–9761; d) E. M. Burgess, L. McCullagh, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1580–1581; e) K. Wojciechowski, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7277–7286; f) J. M. Wiebe, A. S. Caillé, L. Trimble, C. K. Lau, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11705–11724.
- [8] 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.
- [9] 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) S. Saha, C. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2348–2352; c) S. Saha, C. Schneider, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 648–651; d) S. Saha, S. K. Alamsetti, C. Schneider, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1461–1464; e) S. K. Alamsetti, M. Spanka, C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2392–2396; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2438–2442.
- [10] a) D. Wilcke, E. Herdtweck, T. Bach, *Synlett* **2011**, 1235–1238; b) C.-C. Hsiao, H.-H. Liao, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13258–13263; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13474–13479; c) W. Zhao, Z. Wang, B. Chu, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1910–1913; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1930–1933; d) 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; e) Z. Wang, F. Ai, Z. Wang, W. Zhao, G. Zhu, Z. Lin, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 383–389; f) 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; g) Z. Lai, Z. Wang, J. Sun, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6058–6061.
- [11] a) H.-H. Liao, A. Chatupheeraphat, C.-C. Hsiao, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15540–15544; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15760–15765; b) A. Chatupheeraphat, H.-H. Liao, S. Mader, M. Sako, H. Sasai, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4803–4807; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4882–4887.
- [12] Übersichten: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; c) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112; d) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262–5276; e) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; f) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; g) T. Akiyama, in *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Bd. 2 (Hrsg.: K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, **2012**, S. 169–217; h) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Athdiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549; i) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Jeawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853; j) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153; Pionierarbeiten: k) D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357; l) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594.
- [13] Repräsentative Übersichten: a) R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292–301; b) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599–4657.
- [14] CCDC 1455265 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu **3d**. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich. Siehe auch die Hintergrundinformationen für Details zur Röntgenkristallstruktur.

- [15] Vergleichbare Effekte haben wir bei Reaktionen der verwandten *ortho*-Chinonmethide beobachtet. S. Haseloff, C. Schneider, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] Zum gegenwärtigen Stand ist die Reaktion auf benzanellierte Enamide beschränkt, die offenbar über die erforderliche elektronische Resonanzstabilisierung verfügen.
- [17] Cycloadditionen zwischen stark polarisierten Dienen und Di-enophilen insbesondere unter Lewis- oder Brønsted-Säure-Aktivierung verlaufen häufig nach einem stufenweisen Mechanismus; siehe z.B.: a) S. J. Danishefsky, E. Larson, D. Ashkin, J. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1246–1255; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067–1068; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1041–1042; c) H. Waldmann, M. Braun, M. Dräger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1468–1471; *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1445–1447; d) E. J. Corey, C. L. Cywin, T. D. Roper, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6907–6010; e) G. E. Keck, X. Y. Li, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998–5999; f) M. Roberson, A. S. Jepsen, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 907–913; g) Y. Yamashita, S. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3793–3798; h) K. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796–4798; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914–4916; repräsentative Übersichten: i) H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535–551; j) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120; k) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558–3588; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702–3733.
- [18] Y. Li, G. Manickam, A. Ghoshal, P. Subramaniam, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 925–928.

Eingegangen am 29. April 2016,  
veränderte Fassung am 6. Juni 2016  
Online veröffentlicht am 29. Juni 2016