

Asymmetrische Organokatalyse: α,β -ungesättigte Acylammoniumsalze erweisen sich als immer nützlicher

Sreekumar Vellalath und Daniel Romo*

Alkaloide · Enantioselektivität · Cyclisierungen ·
Lewis-Basen · Organokatalyse

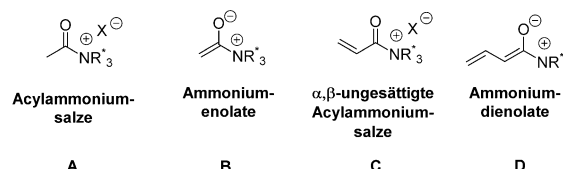
Während Acylammoniumsalze gut untersucht sind, fanden chirale α,β -ungesättigte Acylammoniumsalze deutlich weniger Beachtung. Zwar sind diese Intermediate geeignete Synthone, die ausgehend von gängigen ungesättigten Säuren und Säurechloriden leicht zugänglich sind und drei reaktive Zentren aufweisen, doch ist ihre Anwendung in der organischen Synthese wegen des Fehlens geeigneter chiraler Lewis-Basen für ihre Herstellung eingeschränkt. In den vergangenen Jahren wurden neue Einsatzmöglichkeiten für chirale ungesättigte Acylammoniumsalzen entwickelt und somit die einzigartige Reaktivität dieser Intermediate aufgezeigt, was zur Entwicklung eines breitgefächerten Spektrums an katalytischen asymmetrischen Reaktionen, darunter auch Organokaskadenprozesse, führte. Dieser Kurzaufsatz beleuchtet das aktuelle und wachsende Interesse an diesen Intermediaten, das eine weitere Erforschung ihres ungenutzten Potenzials zur asymmetrischen Organokaskaden-Katalyse auslösen könnte. Ein kursorischer Vergleich wird zu verwandten ungesättigten Iminium- und Acylazolium-Intermediaten gezogen.

ammoniumverbindungen als chirale Intermediate für die Organokatalyse,^[4] welche bislang Ammoniumenolate **B**, α,β -ungesättigte Acylammoniumsalze **C** und Ammoniumdienolate **D** umfasst. Dieser Kurzaufsatz beschreibt den momentanen Stand der Forschung

1. Einleitung

Die grundlegende Arbeit von Wegler aus dem Jahr 1932 veranschaulichte das Potenzial chiraler Acylammoniumsalze **A** für den asymmetrischen Acyltransfer. Wegler nutzte natürlich vorkommende Alkaloide (z. B. Brucin) als Lewis-Basen zur kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol.^[1] Auch wenn die Enantioselektivitäten mäßig waren, bewiesen diese frühen Studien doch das Potenzial der chiralen Acylammonium-Intermediate. Das erneute Interesse für diesen Bereich in den 1960er Jahren ist auf die Entdeckung von *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) und ähnlichen Pyridinderivaten und auf deren Verwendung als Lewis-basische Katalysatoren in üblichen Acylierungsreaktionen durch Steglich und Höfle^[2] sowie durch Litvinenko und Kirichenko zurückzuführen.^[3] Diese Erkenntnisse führten zur Familie der Acyl-

Familie der chiralen Acylammonium-Intermediate



auf dem aufstrebenden Gebiet der Katalyse durch Acylammonium-Intermediate und bietet einen kursorischen Vergleich mit verwandten ungesättigten Iminium- und Acylazolium-Intermediaten,^[5] die als komplementäre organokatalytische Spezies gesehen werden können. Anstelle mehrerer Beispiele für jeden Reaktionstyp wird der Kürze wegen jeweils nur ein repräsentatives Beispiel angeführt.

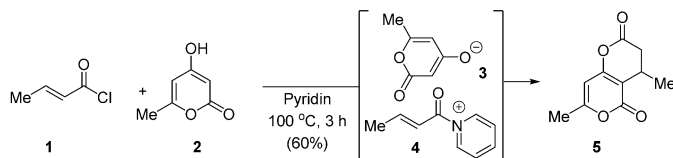
2. α,β -Ungesättigte Acylammoniumsalze

In den 1960er Jahren untersuchten Yamamura et al. erstmals α,β -ungesättigte Acylammoniumsalze bei Michael-Reaktionen/Lactonisierungen zwischen α,β -ungesättigten Säurechloriden und Hydroxypyronen mit Pyridin sowohl als

[*] Dr. S. Vellalath, Prof. Dr. D. Romo
Department of Chemistry and Biochemistry, Baylor University
Waco, TX 76798 (USA)
E-Mail: Daniel_Romo@baylor.edu

Die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors ist unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201602217> zu finden.

Solvens als auch als Lewis-Base.^[6] Aus Crotonylchlorid (**1**) und dem Hydroxypyron **2** entstand das Enollacton **5** in einer Ausbeute von 60% (Schema 1). Die Autoren schlugen als Erste ein intermediäres α,β -ungesättigtes Acylammoniumsalz (**4**) vor, das in situ aus dem Säurechlorid und Pyridin gebildet wird.

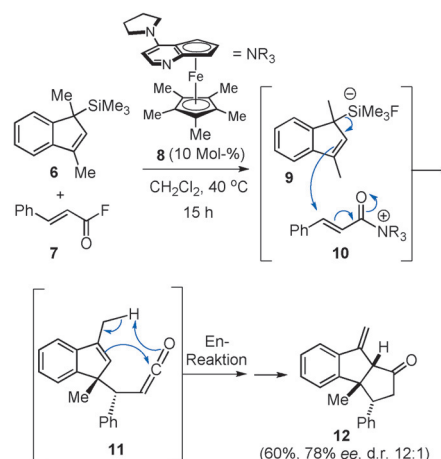


Schema 1. Die erste Verwendung einer Lewis-Base zur Herstellung eines ungesättigten Acylammoniumsalzes aus einem Säurechlorid, die zu einer Sequenz aus Michael-Reaktion und Lactonisierung führte.

2.1. Konjugierte Additionen

Obwohl die Bildung ungesättigter Acylammoniumsalze seit den späten 1960er Jahren bekannt war, wurde ihr Nutzen für die asymmetrische Synthese erst vor etwa zehn Jahren erkannt. In einer bahnbrechenden Veröffentlichung aus dem Jahr 2006 beschrieb die Arbeitsgruppe von Fu zum ersten Mal die Verwendung chiraler α,β -ungesättigter Acylammoniumsalze bei einer Organokaskadenreaktion. Die Umsetzung mit dem Silylinden **6** resultierte in einer [3+2]-Anellierung und lieferte das Diquinan **12** in 60% Ausbeute und mit 78% *ee* (Schema 2).^[7] Die Autoren schlugen für dieses gut konzipierte Verfahren vor, dass bei der Reaktion des chiralen Pyridinderivats **8** mit dem α,β -ungesättigten Säurefluorid **7** in situ das chirale Salz **10** gebildet und zugleich das Fluoridion freisetzt wird, das eine Aktivierung des Allylsilans als Silicat **9** bewirkt. Dieser Schritt leitet eine Kaskade ein, die eine die Konfiguration festlegende Sakurai-Reaktion und eine intramolekulare En-Reaktion mit einem Keten umfasst, das vermutlich in situ erzeugt wird (**11**).

Ungefähr sieben Jahre nach der grundlegenden Arbeit von Fu et al. wurde in einer Reihe von Berichten der Arbeitsgruppen von Lupton 2012 (siehe Abschnitt 2.3)^[8] sowie Smith und Romo 2013 die breitere Einsetzbarkeit chiraler ungesättigter Acylammoniumsalze in der asymmetrischen Katalyse von Organokaskaden demonstriert. Smith et al.



Schema 2. Erster Einsatz von chiralen α,β -ungesättigten Acylammoniumsalzen in einer Netto-[3+2]-Anellierung.

nutzten symmetrische α,β -ungesättigte Anhydride als Vorstufen für ungesättigte Acylammoniumsalze und ein anionisches Bis(nucleophil), und zwar das Enolat eines β -Ketoesters. Der modifizierte Isothioharnstoffkatalysator vom Birman-Okamoto-Typ **16** (HBTM 2.1)^[9] erwies sich als optimaler chiraler Lewis-basischer Promotor: Eingesetzt gemeinsam mit einer trägerfixierten Brønsted-Base förderte er einen Michael-Reaktions/Enolatbildungs/Lactonisierungsprozess, der mit bis zu 94% *ee* 1,3-Diketone in Enollactone (z. B. **15**) überführte (Schema 3 oben). Die Autoren schlugen als ersten Schritt die Bildung eines ungesättigten Acylammoniumsalzes aus dem Anhydrid und dem modifizierten Birman-Katalysator **16** vor; danach sollte eine Michael-Addition und eine O-Acylierung mit dem Oxyanion des resultierenden Enolats Verbindung **15** mit 94% *ee* liefern.^[10] Die Methode wurde auch zur Synthese von Dihydropyridonen (z. B. **18**) ausgehend von Arylthiazolketonen wie **17** genutzt, wobei das Dihydropyranon **19** als Nebenprodukt anfiel. Erklärt wurde die Bildung von **18** mit einer Michael-Addition des Enolats **II** an das ungesättigte Acylammoniumsalz **I**. Ein nachfolgender Protonentransfer sollte das Methylenbenzothiazol-Intermediat **IV** liefern, das unter Lactamisierung **18** ergeben würde (Schema 3 unten).

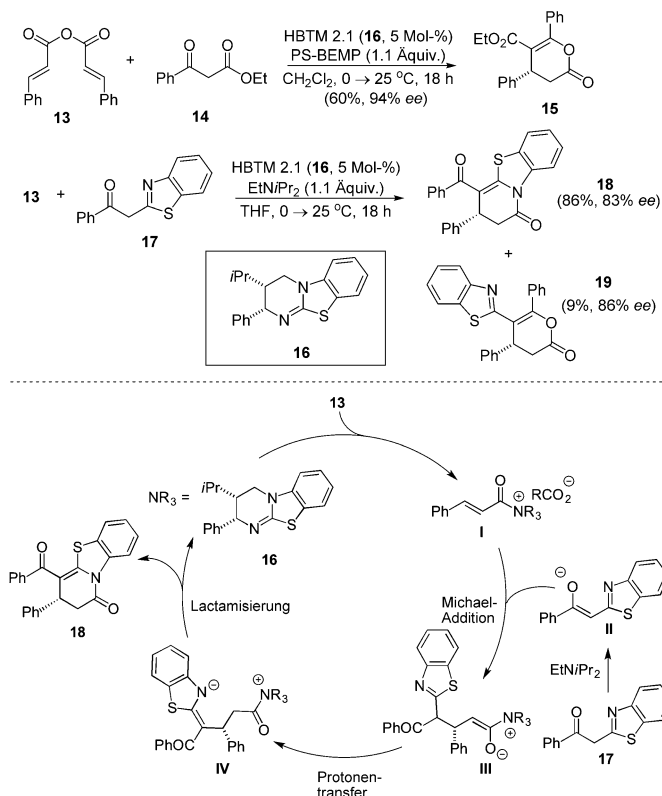
Im gleichen Jahr beschrieb die Arbeitsgruppe von Romo zwei weitere Organokaskadenprozesse, an denen ungesät-



Daniel Romo erwarb den Bachelor in Chemie/Biologie an der Texas A&M University und promovierte an der Colorado State University bei Prof. Albert I. Meyers. Nach einem Postdoktorat bei Prof. Stuart L. Schreiber in Harvard begann er 1993 seine selbstständige Forschung an der Texas A&M University und wurde 2014 zum Gradipore Professor of Chemistry ernannt. Im Jahr 2015 wechselte er als Schotts Professor of Chemistry an die Baylor University. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Totalsynthese mit der Zielrichtung, die Wirkmechanismen von Naturstoffen zu untersuchen, und Synthesemethoden mit dem Schwerpunkt neuartige Organokaskadenprozesse.

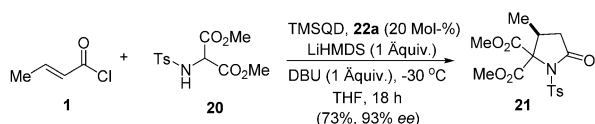


Sree Kumar Vellalath erwarb an der Universität von Kalkutta den Master in Angewandter Chemie und promovierte bei Dr. Vijay Nair am National Institute for Interdisciplinary Science and Technology in Chemie. Nach einem Postdoktorat am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim bei Professor Benjamin List trat er der Arbeitsgruppe von Daniel Romo an der Texas A&M University bei und wechselte 2015 als wissenschaftlicher Mitarbeiter mit ihm an die Baylor University. Derzeit befasst er sich vor allem mit der Entwicklung organokatalytischer Kaskaden und der Nutzung von CO₂ für die Derivatisierung von Naturstoffen.



Scheme 3. Oben: katalytische, asymmetrische Michael-Lactonisierungs- und Michael-Lactamisierungs-Organokaskade mit symmetrischen Anhydriden. PS-BEMP = 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydropyrido-1,3,2-diazaphosphorin auf Polystyrol. Unten: Katalysezyklus für die Bildung des Lactams **18**.

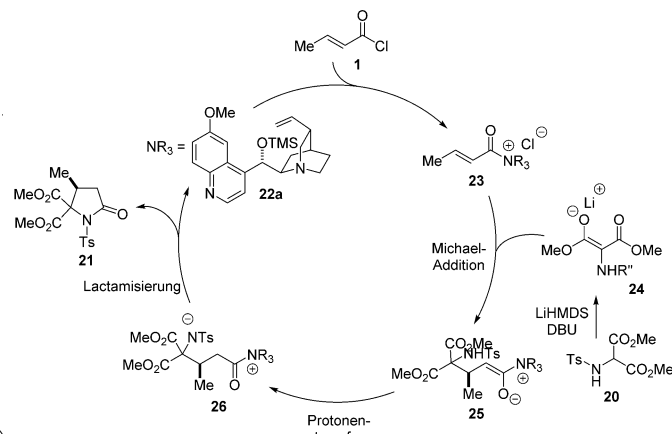
tigte Acylammoniumsalze beteiligt sind: eine aus Michael-Reaktion, Protonentransfer und Lactamisierung und eine aus Michael-Reaktion, Aldolreaktion und Lactonisierung, die zu γ - und δ -Lactamen bzw. bi- und tricyclischen β -Lactonen führten. In der ersten wird ein Aminomalonat als Bis(nucleophil) an ein ungesättigtes Acylammoniumsalz addiert, das in situ aus gängigen Säurechloriden mithilfe eines Chinalkalooids (TMSQD, **22a**; siehe Schema 5) als Lewis-basischer Katalysator erzeugt wird (Schema 4). Die Reaktion umfasst die α -Deprotonierung eines Aminomalonats wie **20** in THF, gefolgt von der Zugabe von DBU und TMSQD bei gleichzeitig langsamer Zugabe von β -Methylacryloylchlorid (**1**) in THF bei niedrigen Temperaturen. Dieses Verfahren lieferte das substituierte Pyrrolidinon **21** in 73% Ausbeute und mit 93% *ee*.^[11] Die Nützlichkeit des Verfahrens, das sowohl γ - als auch δ -Lactame zugänglich macht, ist auf die leicht erhältli-



Scheme 4. Organokaskade aus Michael-Reaktion, Protonentransfer und Lactamisierung mit gängigen Säurechloriden. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, HMDS = Hexamethyldisilazan, THF = Tetrahydrofuran, Ts = 4-Toluolsulfonyl.

chen Ausgangsstoffe, unter anderem den Einsatz gängiger Säurechloride, zurückzuführen.

Der postulierte Katalysezyklus beginnt mit der kinetischen Erzeugung eines Malonatenolats (**24**) mit LiHMDS; ihr folgt eine Michael-Addition mit dem aus dem Säurechlorid **1** und **22a** abgeleiteten ungesättigten Acylammoniumsalz **23** zum intermediären Ammoniumenolat **25** (Schema 5). Ein

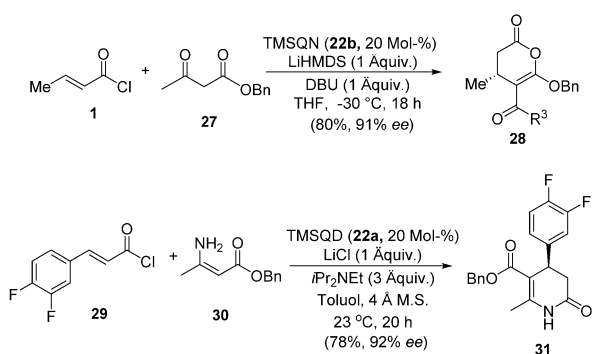


Scheme 5. Vorgeschlagener Katalysezyklus der Organokaskade in Schema 4.

anschließender Protonentransfer erzeugt das zwitterionische Intermediat **26** und ermöglicht dem resultierenden Stickstoffanion somit eine Lactamisierung mit dem Acylammonium-Substituenten zum Pyrrolidinon **21**. Ein Vergleich von Lithium und Natrium (eingesetzt als NaHMDS) als Gegenionen ergab, dass Lithium für eine hohe Enantioselektivität entscheidend ist. Als Grund für diese Selektivität wird eine engere Koordination des Enolatsauerstoffatoms und der Acylammoniumcarbonyl-Gruppe an das Lithiumkation im Übergangszustand der einleitenden Michael-Addition vorgeschlagen.

Eine mechanistisch verwandte Reaktion mit Ketoestern (z.B. **27**) als Bis(nucleophil) erinnert an die Arbeiten von Smith et al., nur dass Säurechloride (z.B. **1**) eingesetzt wurden. Diese lieferten Enollactone (z.B. **28**), vermutlich über eine Kaskade aus Michael-Reaktion, Protonentransfer und Lactonisierung mit ungesättigten Acylammoniumsalzen (Schema 6). In diesem Fall erwies sich das 9-Diastereomer von **22a** (**22b**) als optimaler Lewis-basischer Katalysator. Eine ähnliche Kaskade mit dem Enamid **30** als Bis(nucleophil) lieferte das Dihydropyridon **31**, eine bekannte Vorstufe für einen α_{1a} -adrenergen Rezeptorantagonisten.^[12] Laut einer ¹³C-NMR-Studie induziert die Bildung eines ungesättigten Acylammoniumsalz-Intermediats nur eine schwache Aktivierung, allerdings könnte die Bildung eines sperrigen Ammoniums die 1,2-Addition schlichtweg unterbinden.

Seit mehr als zehn Jahren hat die Arbeitsgruppe von Romo chirale Acylammoniumenolate zur Synthese von β -Lactonen mithilfe einer Lewis-Base-katalysierten Aldolreaktion/Lactonisierung eingesetzt.^[13] Vor ein paar Jahren eröffnete die Verwendung von Ketsäuren einen einfachen



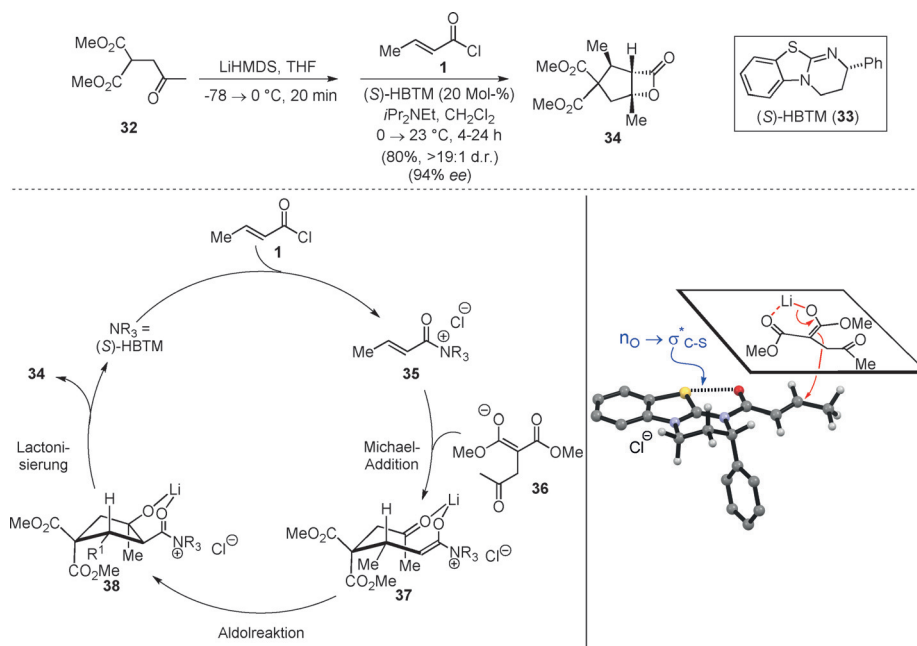
Schema 6. Organokaskade aus Michael-Reaktion, Protonentransfer und Lactonisierung/Lactamisierung mit gängigen Säurechloriden (z. B. 1). M.S. = Molekularsieb.

Zugang zu bi- und tricyclischen β -Lactonen durch die Aktivierung von Säuresubstraten mit Tosylchlorid, was eine nucleophilkatalysierte Aldolreaktion/Lactonisierung (NCAL) ermöglicht.^[14] Gestützt auf diese früheren Studien wurde ein Organokaskadenprozess entwickelt, der wiederum aus gängigen Säurechloriden abgeleitete ungesättigte Acylammoniumsalze nutzt, um Ammoniumenolate durch eine einleitende Michael-Addition zu erzeugen. Eine anschließende Aldolreaktions/Lactonisierungs-Sequenz lieferte rasch hochsubstituierte Cyclopentane mit ankondensierten β -Lactonringen (Schema 7). Die cyclopentankondensierten β -Lactone (z. B. 34) wurden hoch enantiomerenrein und in guter Ausbeute mithilfe von Birmans HBTM-Katalysator (33) aus Ketomalonaten und gängigen Säurechloriden erhalten.^[15]

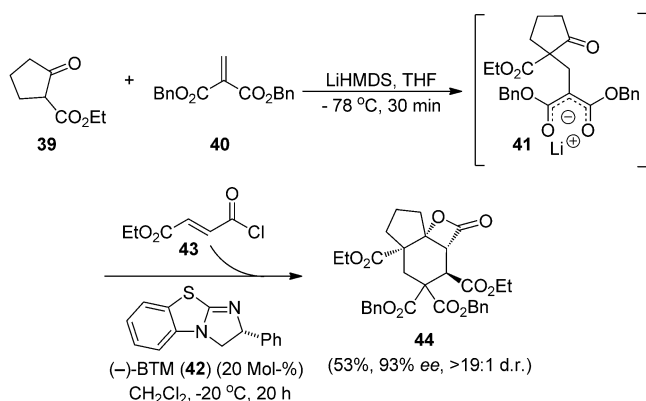
Diese Organokaskade ist insofern von Bedeutung, als sie die dreifache Reaktivität des ungesättigten Acylammoniumsalz-Intermediats – zunächst als Elektrophil, danach als

Nucleophil durch das Ammoniumenolat und schließlich als Elektrophil durch das Acylammonium-Intermediat – unterstreicht. Die vorgeschlagene Organokaskade beginnt mit der Erzeugung des Ammoniumenolats 37 durch Michael-Addition des Malonatanions 36 an das α,β -ungesättigte Acylammoniumchlorid 35. Das Enolat 37 geht dann eine intramolekulare Aldolreaktion mit der Carbonylgruppe ein; eine β -Lactonisierung liefert schließlich mit hoher Enantio- und Diastereoselektivität das bicyclische β -Lacton 34. Zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs diente ein Modell, das auf früheren Vorschlägen von Birman et al. basiert, die für Acylammonium-Intermediate, die aus ähnlichen Isothioharnstoffstoffen abgeleitet wurden,^[16] eine seltene $n_o \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ -Wechselwirkung angenommen hatten.^[17] Diese Wechselwirkung ist an der Festlegung der Konformation des ungesättigten Acylammoniumsalzes beteiligt und führt in Verbindung mit der erwarteten *s-trans*-Konformation zu der in Schema 7 gezeigten Struktur. Der pseudoaxiale Phenylring des bootartigen Tetrahydropyrimidins blockiert hier die α -Seite und lenkt die als Erstes ablaufende Michael-Addition an die β -Seite. Für die Konfigurationen der übrigen Stereozentren wird die diastereoselektive Aldolreaktion/Lactonisierung, gesteuert durch die cyclische, sesselartige Anordnung des Übergangszustands 37, als Erklärung herangezogen.

Die Arbeitsgruppe von Romo kombinierte die Leistungsfähigkeit des NCAL-Prozesses mit einer vorgeschalteten Michael-Reaktion zu einer Mehrkomponentenreaktion, die zudem eine kinetische Racematspaltung aufweist. Das zunächst aus dem Enolat des β -Ketoesters 39 und dem Methylenmalonat 40 gebildete racemische Michael-Addukt 41 beteiligt sich an einer NCAL-Reaktion mit einem vom Säurechlorid 43 stammenden ungesättigten Acylammoniumsalz (Schema 8). Das Ergebnis ist eine Dreikomponentenorganokaskade, die mit hoher Enantio- und Diastereoselek-



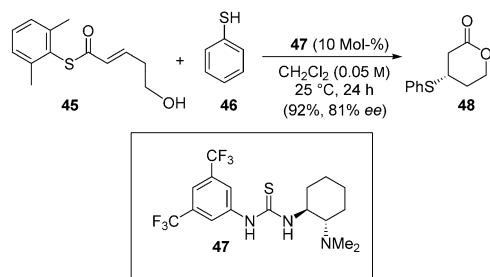
Schema 7. Nucleophilkatalysierte Organokaskade aus Michael-Reaktion, Aldolreaktion und Lactonisierung (NCMAL), vorgeschlagener Katalysezyklus und Begründung der absoluten Konfiguration.



Schema 8. Die erste Mehrkomponenten-Organokaskade mit Beteiligung ungesättigter Acylammoniumsalze, die zudem die kinetische Racematspaltung eines in situ erzeugten racemischen Malonatenolats (**41**) aufweist.

tivität das komplexe cyclohexankondensierte tricyclische β -Lacton **44** mit vier benachbarten Stereozentren liefert.^[15]

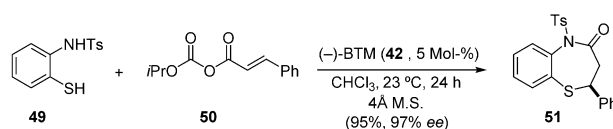
Die Nucleophilarten, die an einer Michael-Reaktion mit α,β -ungesättigten Acylammoniumsalzen teilnehmen können, wurden von Matsubara et al. um Schwefelverbindungen erweitert.^[18] Sie nutzten raumerfüllende Thioester (z. B. **45**) als Vorstufen für die ungesättigten Acylammoniumsalze und den difunktionellen Thioharnstoffkatalysator **47** sowohl als Lewis-Base als auch als H-Brücken-Donor (Schema 9). Thio-



Schema 9. Isothioharnstoff-katalysierte Organokaskade aus Thia-Michael-Reaktion und Lactonisierung ausgehend von Thioestersubstraten (z. B. **45**).

phenol (**46**) geht eine Thia-Michael-Addition mit anschließender Lactonisierung mit der Hydroxygruppe ein und liefert so β -Mercaptolactone (z. B. **48**). Die beobachteten Enantioselectivitäten deuten darauf hin, dass eine Thia-Michael-Hintergrundreaktion von **46** mit **45** langsamer ist als die katalysierte Reaktion, die über das ungesättigte Acylammoniumsalz verläuft.

Aufbauend auf ihre früheren Untersuchungen beschrieben Matsubara et al. kürzlich die durch (–)-BTM (**42**) vermittelte asymmetrische Synthese von Benzothiazepinen (z. B. **51**) aus tosylierten Aminothiophenolen (z. B. **49**) und gemischten Anhydriden (z. B. **50**; Schema 10). Die Thia-Michael-Reaktion war hinsichtlich des Bis(nucleophils) **49** vollständig regioselektiv (S/N), was den weichen Charakter von Schwefel als Nucleophil widerspiegelt.^[19] Ausschlagge-



Schema 10. Organokaskade aus Thia-Michael-Reaktion, Protonentransfer und Lactamisierung, die Benzothiazepine (z. B. **51**) liefert. BTM = Benzotetramisole = 2,3-Dihydro-2-phenylimidazo[2,1-*b*]benzothiazol.

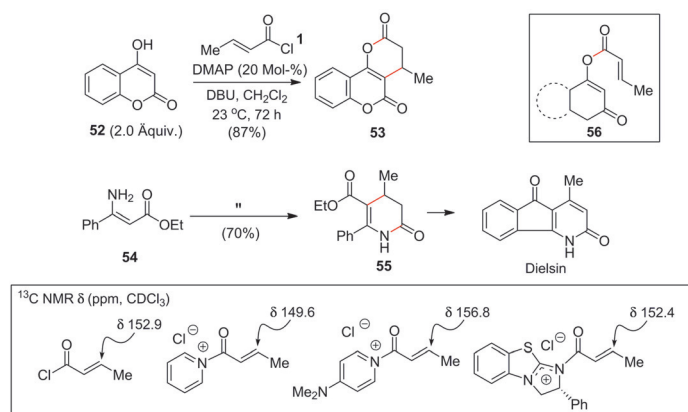
bend für den Erfolg dieses Verfahrens war der Einsatz von **50**, das einen sperrigen Alkylsubstituenten (*i*Pr) trägt.

Als Erweiterung ihrer vorherigen Untersuchungen sowie früher Studien von Yamamura et al.^[6] beschrieb die Arbeitsgruppe Romo die Synthese polycyclischer Dihydropyranone ausgehend von gängigen Säurechloriden und cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen mit DMAP als Lewis-basischem Promotor (Schema 11).^[20] Ein Überschuss (2.0 Äquiv.) am cyclischen β -Diketon **52** sowie lange Reaktionszeiten waren für optimale Ausbeuten entscheidend. Dies wurde der reversiblen Bildung des Enolester-Nebenprodukts **56** durch O-Acylierung zugeschrieben; wie Kreuzungsexperimente zeigten, tritt **56** langsam wieder in den Katalysezyklus ein. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen lieferten **1** und das Hydroxycumarin **52** mit DMAP als Lewis-basischem Promotor das Enollacton **53** in guter Ausbeute. Analog reagierte der Aminoester **54** unter ähnlichen Reaktionsbedingungen zum Dihydropyridon **55**, das bereits zur Synthese von Dielsin eingesetzt worden ist. Ferner wurden ¹³C-NMR-Untersuchungen beschrieben, mit denen das Ausmaß einer etwaigen β -Kohlenstoffaktivierung durch Bildung der Acylammoniumsalz-Intermediate bestimmt werden sollte (Schema 11). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der Haupteffekt der Acylammoniumbildung die Verlangsamung der 1,2-Addition und nicht eine merkliche Aktivierung des β -Kohlenstoffatoms sein könnte und damit der Effekt ausschließlich induktiv über das Kohlenstoffgerüst übertragen würde.

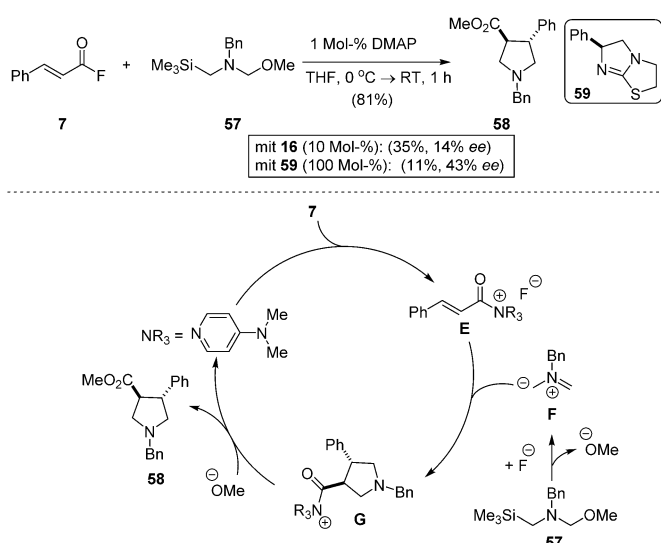
2.2. Cycloadditionen

Nach der Veröffentlichung von Fu et al.^[7] beschrieb die Gruppe von Lupton die ersten 1,3-dipolaren Cycloadditionen von in situ erzeugten, nichtstabilisierten Azomethin-Yliden mit ungesättigten Acylammoniumsalzen.^[8] Diese Salze waren von Säurefluoriden (z. B. **7**) und Isothioharnstoff-Lewis-Basen abgeleitet (Schema 12). Das bei der Bildung des Acylammoniumsalzes frei werdende Fluorid-Ion liefert den 1,3-Dipol **F** in situ aus **57**; **F** geht dann eine 1,3-dipolare Cycloaddition zum Addukt **G** ein, und der folgt eine Veresterung zum Pyrrolidin **58**. Die Autoren untersuchten auch enantioselective Varianten mit Isothioharnstoff-Katalysatoren. Nach ausführlichen mechanistischen Prüfungen kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Cycloaddition bevorzugt mit **7** abläuft und daher nur eine geringe Enantioselectivität erzielt wurde.

Die Arbeitsgruppe von Romo interessierte sich für die Eignung chiraler α,β -ungesättigter Acylammoniumsalze als Dienophile in der altehrwürdigen Diels-Alder(DA)-Reaktion und entwickelte so eine asymmetrische Organokaskade aus



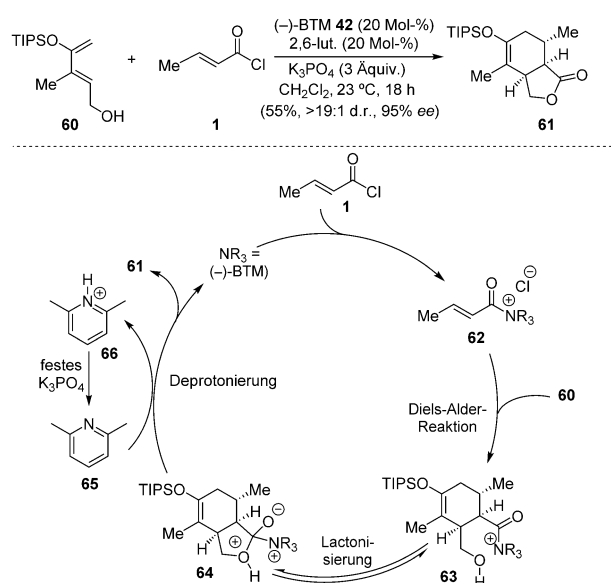
Schema 11. Oben: Synthese polycyclischer Dihydropyrone (z. B. **53**) und eines Dihydropyridons (**55**) über eine Organokaskade aus Michael-Reaktion, Enolbildung, Lactonisierung und Enaminolactamisierung. Unten: ^{13}C -NMR-Daten von Crotonylchlorid und davon abgeleiteten ungesättigten Acylammonium-Intermediaten.



Schema 12. 1,3-Dipolare Cycloaddition eines ungesättigten Acylammoniumsalzes an ein in situ aus **57** erzeugtes Azomethin-Ylid.

Diels-Alder-Reaktion und Lactonisierung (DAL; Schema 13).^[21] O-silylierte Diene mit Hydroxysubstituenten (z. B. **60**) reagierten mit gängigen Säurechloriden (z. B. **1**) hoch diastereo- und enantioselektiv zu den vielseitigen bicyclischen γ -Lactonen (z. B. **61**), wenn (–)-BTM als Lewis-basischer Promotor eingesetzt wurde. Eine Shuttle-Basen-Kombination aus 2,6-Lutidin (**65**) und K_3PO_4 ^[22] war für eine hohe *endo/exo*-Selektivität essenziell, da sie vermutlich einen reversiblen DAL-Prozess vor der Lactonisierung zurückdrängt.

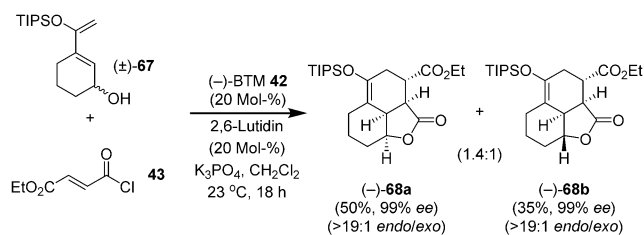
Der für die enantioselektive DAL vorgeschlagene Katalysezyklus beginnt zwangsläufig mit der intermolekularen DA zwischen **60** und dem ungesättigten Acylammoniumsalz **62** zu **63**, das durch Deprotonierung das Lacton **64** ergibt (Schema 13). Die Bedeutung dieses Deprotonierungsschritts spiegelt die je nach eingesetzter Brønsted-Base sehr unterschiedlichen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten wider. Eine Erklärung der Enantioselektivität lieferten computer-gestützte Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Tantillo,^[21]



Schema 13. DAL-Organokaskade mit neuartigen chiralen ungesättigten Acylammonium-Dienophilen und Vorschlag eines Katalysezyklus. TIPS = Triisopropylsilyl.

die die früher beschriebene und bevorzugte Konformation des ungesättigten Acylammonium-Isothioharnstoff-Addukts (siehe Schema 7) weiter stützten. Energieberechnungen erklärten die hohe *endo*-Selektivität des DAL-Prozesses und die langsamere direkte DA-Hintergrundreaktion mit Säurechloriden.

Darüber hinaus konnte ein größerer Nutzen aus dem abschließenden Lactonisierungsschritt durch die Entwicklung sowohl stereodivergener als auch kinetischer Racematspaltungen mithilfe des DAL-Prozesses gezogen werden. Mit dem racemischen Dien **67**, das eine sekundäre Hydroxygruppe trägt, waren einfach zu trennende Diastereomergemische der enantiomerenreinen tricyclischen γ -Lactone **68a** und **68b** zugänglich, die früher bereits als Intermediate in der Synthese von Compactin^[23a] bzw. Forskolin gedient hatten (Schema 14).^[21,23b]

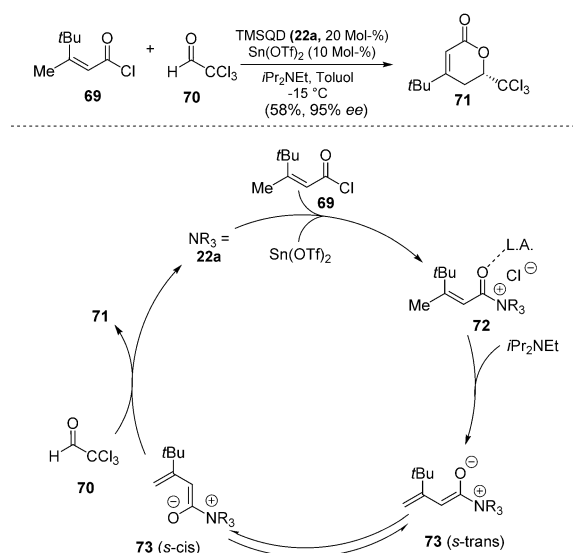


Schema 14. Stereodivergente DAL-Organokaskaden, die das racemische Dien **67** in die komplexen und trennbaren diastereomeren Cycloaddukte **68a,b** überführen.

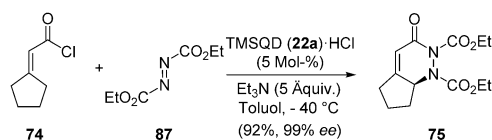
2.3. Zusammenwirken von ungesättigtem Acylammonium-Intermediat und Ammoniumdienolat

Einen neuen Ansatz, ungesättigte Acylammoniumsalze in eine nucleophile Spezies – Ammoniumdienolate – umzuwandeln, stellten Peters und Tiseni 2007 vor.^[24] Das chirale Dienolat **73** entstand durch Deprotonierung der ungesättigten Acylammoniumspezies **72**, die aus dem Säurechlorid **69** und **22a** mithilfe von $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ und der Hünig-Basis gebildet wurde (Schema 15). Diese zwitterionische Spezies ging, wahrscheinlich über die *s-cis*-Konformation, eine Netto-[4+2]-Cycloaddition mit Chloral (**70**) ein, die das δ -Lacton **71** in guter Ausbeute und hoher Enantiomerenreinheit lieferte.

Vor wenigen Jahren erweiterten Ye et al. den Einsatz von Ammoniumdienolaten auf die durch **22a** katalysierte γ -Aminierung von α,β -ungesättigten Säurechloriden.^[25] Beispielsweise hatte die Erzeugung des Ammoniumdienolats aus dem Säurechlorid **74** und **22a** eine [4+2]-Cycloaddition mit Diethylazodicarboxylat (DEAD; **87**) zur Folge, die das Dihydropyridazinon **75** in guter Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität lieferte (Schema 16). Die reduktive



Schema 15. Erzeugung eines Ammoniumdienolats und die Netto-[4+2]-Cycloaddition mit Chloral (**70**) sowie der postulierte Katalysezyklus. Tf = Trifluormethansulfonyl.



Schema 16. [4+2]-Cycloaddition von Ammoniumdienolaten mit Azo-Verbindungen, die zur Netto- γ -Aminierung von ungesättigten Säurechloriden führt.

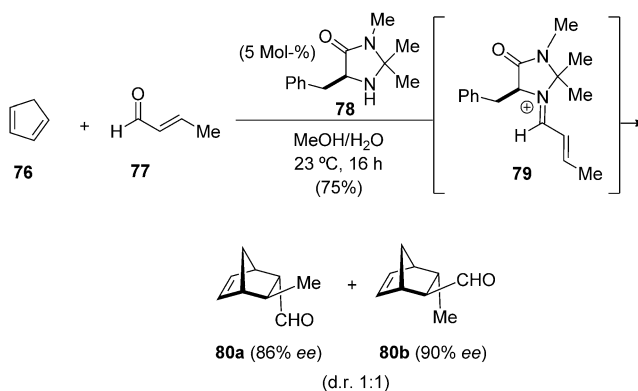
Ringöffnung des resultierenden **75** ergab γ -Aminosäuren. In der Folge berichteten die Arbeitsgruppen von Peters und von Ye über Erweiterungen dieses Konzepts auf aromatische Aldehyde,^[26] Isatilidine^[27] und *N*-Boc-Imine^[28] als Reaktionspartner von Ammoniumdienolaten.

3. Komplementarität zur Katalyse mit α,β -ungesättigten Iminium- und Acylazoliumverbindungen

Um den Nutzen ungesättigter Acylammoniumsalze im Vergleich zu verwandten Intermediaten, insbesondere Iminium- und *N*-heterocyclischen Acylazolium-Intermediaten, zu beurteilen, beschreiben wir im Folgenden frühe und analoge Reaktionen, die letztere Spezies einsetzen. Dabei werden Analogien und Unterschiede dieser verwandten, aber eigenständigen organokatalytischen Intermediate, im Hinblick sowohl auf ihre Erzeugung als auch auf ihre Reaktivität, vorgestellt.

3.1. Durch α,β -ungesättigte Iminiumverbindungen katalysierte Diels-Alder-Cycloadditionen

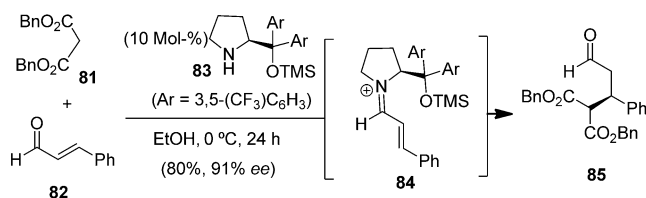
Die Entdeckung Imidazolidinon-katalysierter DA-Reaktionen von Iminiumsalzen mit Cyclopentadien (**76**) durch MacMillan et al. leitete eine neue Art der asymmetrischen Funktionalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden ein.^[29] Das aus dem Imidazolidinon **78** und dem Enal **77** gebildete chirale Iminium **79** ging mit Cyclopentadien eine enantioselektive DA-Cycloaddition zum *endo*- (**80a**) und *exo*-Cycloaddukt (**80b**) ein (Schema 17).



Schema 17. DA-Cycloaddition unter Verwendung α,β -ungesättigter Iminium-Intermediate.

3.2. Durch α,β -ungesättigte Iminiumverbindungen katalysierte Michael-Additionen

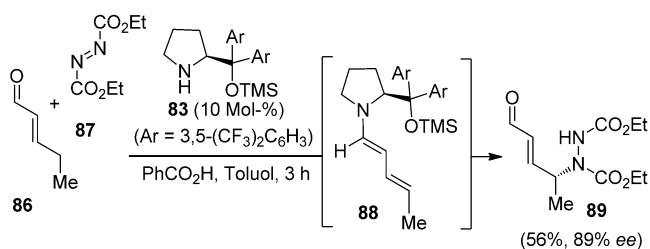
Die erste Michael-Reaktion mit einer chiralen α,β -ungesättigten Iminiumspezies beschrieben 2006 Jørgensen et al.^[30] Die konjugierte Addition von Dibenzylmalonat (**81**) an das Iminium **84**, entstanden aus Zimtaldehyd (**82**) und dem von Prolin abgeleiteten Katalysator **83**, lieferte den optisch aktiven Aldehyd **85** (Schema 18).



Schema 18. Michael-Addition unter Verwendung α,β -ungesättigter Iminium-Intermediate.

3.3. Reaktivitätsumpolung durch Dienaminbildung

Die Arbeitsgruppe von Jørgensen entdeckte eine Vielzahl weiterer Reaktionen der ungesättigten Iminiumspezies.^[31] Im Rahmen mechanistischer Untersuchungen beobachteten sie die Bildung des elektronenreichen Dienamin-Intermediats **88**, das vermutlich aus einer γ -Deprotonierung der ungesättigten Iminiumspezies hervorging (Schema 19). Eine nucleophile Addition an die Azoverbindung DEAD (**87**) mithilfe desselben Katalysators **83** belegte die Bildung dieses Intermediats anhand des mit hoher Enantio- und Regioselektivität erhaltenen γ -aminierten Enals **89** als Produkt. Konzeptionell kann dies als eine Reaktivitätsumpolung von elektrophilen Enalen betrachtet werden.

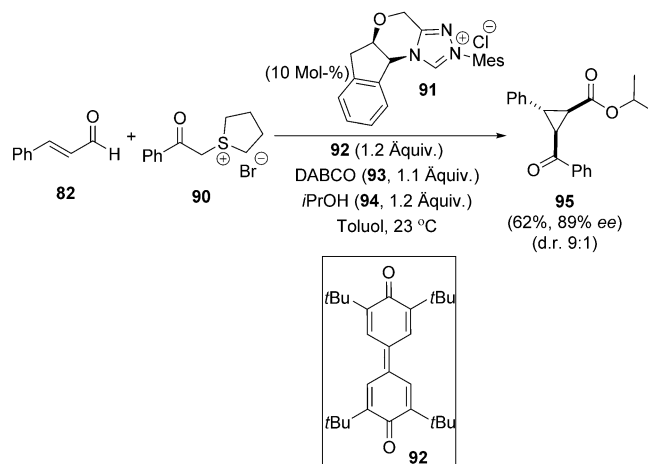


Schema 19. Michael-Addition unter Verwendung von Iminium-Intermediate.

3.4. Durch α,β -ungesättigte Acylazoliumverbindungen katalysierte Cyclopropanierung/Veresterung

Die Einsatzmöglichkeiten ungesättigter Acylazolium-Intermediate erweitern sich ständig, sodass der Leser auf die neuesten Übersichten zu diesem Bereich verwiesen sei.^[32] Lediglich ein Beispiel sei hier angeführt, das die große Ähnlichkeit zu einigen der beschriebenen Reaktionen ungesättigter Acylammoniumsalze veranschaulicht, und zwar die dreifache Reaktivität dieser verwandten Intermediate. Studer

et al. beschrieben eine Cyclopropanierung, die mit einer Michael-Addition des aus dem Sulfoniumsalz **90** erzeugten Sulfoniumylids an das aus **82** und **91** gebildete ungesättigte Acylazolium-Intermediat beginnen soll (Schema 20).^[33] Der



Schema 20. Durch α,β -ungesättigte Acylazolium-Intermediate vermittelte Cyclopropanierungs-Veresterungs-Kaskade. DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl.

folgende Ringschluss unter Enolat-Verdrängung und die abschließende Veresterung mit dem im Reaktionsgemisch vorhandenen *i*PrOH lieferte den Cyclopropylcarbonsäureester **95**. Erwartungsgemäß ist die direkte Veresterung des Acylazolium-Intermediats ein konkurrierender Reaktionsweg, der zu Esternebenprodukten führt (z. B. Zimtsäureisopropylester). Für die Erzeugung des ungesättigten Acylazolium-Intermediats ist ein externes Oxidans (**92**) notwendig, ein Vorteil sind dagegen die milden Reaktionsbedingungen (23 °C).

Ein interessanter, mechanistisch gegensätzlicher Reaktionsweg, den zuerst Bode et al. für Reaktionen unter Beteiligung von ungesättigten Acylazolium-Intermediate beschrieben haben, nutzt eine nucleophile Addition an die Acylazolium-Carbonylgruppe, gefolgt von einer [3,3]-Claisen-Umlagerung.^[34]

3.5. Vergleichende Gegenüberstellung der Katalyse mit ungesättigten Acylammonium-, Iminium- und Acylazolium-Katalysatoren

Im Folgenden werden diese drei verwandten, aber eigenständigen Spezies anhand ihrer Katalysezyklen (siehe Schema 21) und der begrenzten verfügbaren Spektraldaten (siehe Schema 22), die ihre Reaktivitätsunterschiede widerspiegeln könnten, verglichen. Zudem seien die Leser auf zwei Übersichtsartikel verwiesen, die Zugang zu zahlreichen Veröffentlichungen bieten, welche die Reaktivität von α,β -ungesättigten Iminium-^[35] und α,β -ungesättigten Acylazoliumspezies^[32] beschreiben, da diese ihre unterschiedliche Reaktivität aufzeigen.

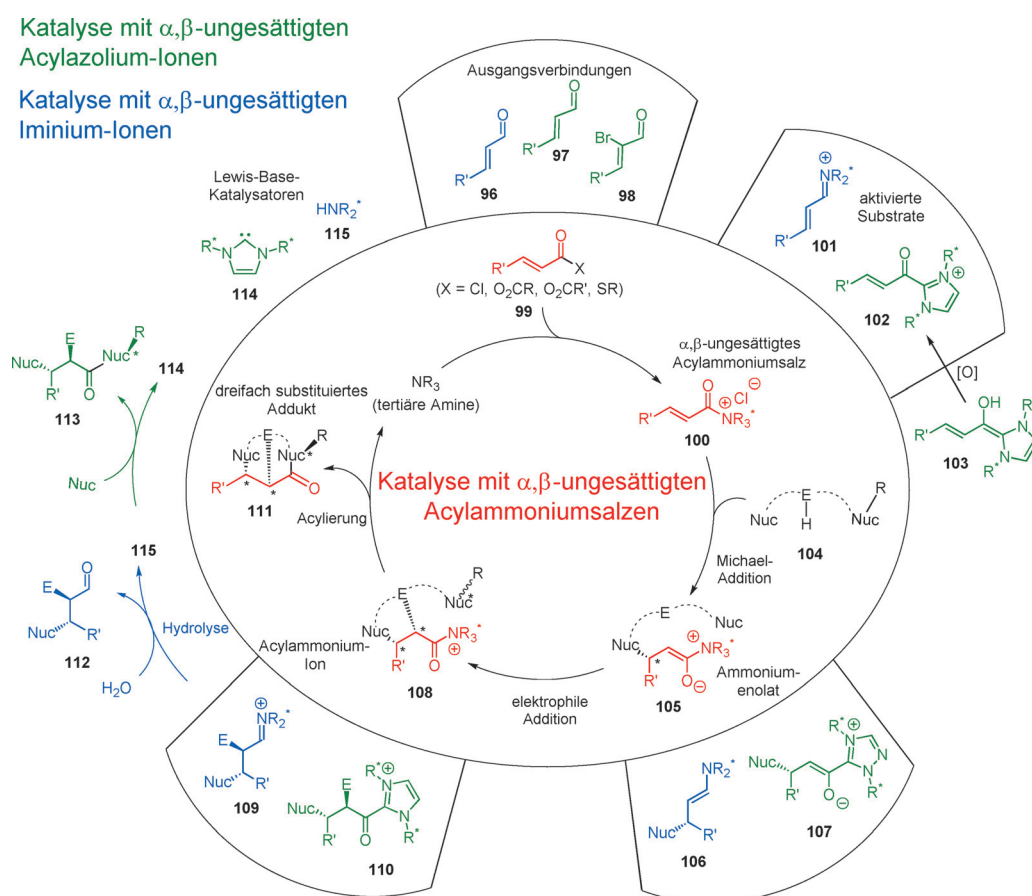
Hergestellt werden diese Intermediate mit gängigen α,β -ungesättigten Säurechloriden, -anhydriden und -thioestern (**99**) als Vorstufen für die ungesättigten Acylammoniumsalze

100, während Acylazoliumverbindungen üblicherweise aus ungesättigten Aldehyden **97** erhalten werden und eine Oxidation des Enol-Homoenolats zum Acylazolium-Ion erfordern (**103**→**102**; Schema 21). Neuerdings gelingt mithilfe von Inalen,^[36] α -Bromaldehyden (**98**),^[37] α,β -ungesättigten Acylfluoriden^[38] und *p*-Nitrophenolestern^[39] als Ausgangsstoffen die direkte Erzeugung von α,β -ungesättigten Acylazolium-Intermediate. In diesen Katalysezyklen treten Intermediate analog zum Ammoniumenolat **105** (Enamin **106**, Azoliumenolat **107**) und zur Acylammoniumspezies **108** (Iminium-Ion **109**, Acylazolium-Ion **110**) auf.

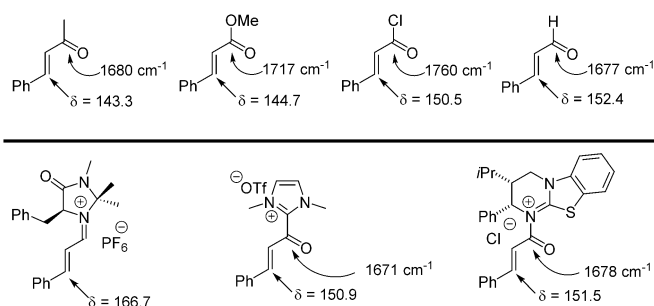
Betrachtet man die Voraussetzungen für den Katalysator-Turnover während des Katalysezyklus, ist eine stärkere Übereinstimmung bei den Organokaskaden unter Beteiligung von ungesättigten Acylazolium- und Acylammonium-Intermediate festzustellen. In beiden Fällen ist ein Beendigungsschritt erforderlich, in dem das Acylazolium- bzw. Acylammonium-Intermediat intra- oder intermolekular nucleophil substituiert wird (**110**→**113** oder **108**→**111**). Damit ist die Bildung eines weiteren Rings in diesem letzten Schritt der Organokaskade möglich. Wie beim DAL-Prozess beschrieben wurde dies zur Einführung eines weiteren Stereozentrums durch eine stereodivergente Cycloaddition mit einem racemischen Dien, das eine sekundäre Hydroxygruppe trug, sehr vorteilhaft genutzt (siehe Schema 14). Diese Strategie wurde bei Acylazolium-Intermediate noch nicht untersucht.

Im Fall der Iminiumkatalyse ist eine Hydrolyse für den Katalysator-Turnover notwendig, was in der Praxis, in der meist keine streng wasserfreien Bedingungen herrschen, von Vorteil ist. Auch weil alle drei Kohlenstoffatome der ungesättigten Acylammonium- und Acylazolium-Spezies funktionalisiert werden können, sind diese Intermediate ähnlich (siehe Schema 21). Neben intermolekularen Reaktionen, die zu substituierten Säurederivaten führen, ermöglichen sie die Erzeugung polycyclischer Carbocyclen und Heterocyclen mit mehreren Stereozentren (**111**), indem intramolekulare Nucleophil-Elektrophil-Nucleophil-Kombinationen wie **104** genutzt werden.

Ein Vergleich der C=O-IR-Streckschwingungsfrequenzen ergibt eine Korrelation zwischen α,β -ungesättigten Aldehyden (1677 cm^{-1}) und sowohl Acylazolium- (1671 cm^{-1}) wie Acylammoniumsalzen (1678 cm^{-1} ; Schema 22). Diese Daten deuten an, dass die Aktivierung von Acylgruppen durch N-heterocyclische Carbene und tertiäre Amine als Katalysatoren zu C=O-Bindungsstärken und damit möglicherweise Reaktivitäten führen könnten, die der Reaktivität eines Aldehyds ähneln. Ferner legt eine Gegenüberstellung der ^{13}C -NMR-chemischen Verschiebungen der β -Kohlenstoffatome dieser Spezies wenig überraschend nahe, dass bei der Iminiumaktivierung Resonanzeffekte merklich sind ($\delta = 166.7$), während die Acylammonium- ($\delta = 151.5$) und Acylazoliumspezies ($\delta = 150.9$) nur induktiv aktivieren.



Schema 21. Gegenüberstellung der Ausgangsverbindungen, Intermediate und Katalysezyklen der Katalyse mit α,β -ungesättigten Acylammoniumsalzen (Mittelkreis), Acylazolium- (grün) und Iminium-Ionen (blau).



Schema 22. Vergleich der C=O-IR-Streckschwingungsfrequenzen und ¹³C-NMR-chemischen Verschiebungen von β-Kohlenstoffatomen in ungesättigten β-Phenylketonen, -estern, -säurechloriden und -aldehyden mit denen α,β-ungesättigter Iminium-, Acylazolium- und Acylammoniumsalze.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben hier gezeigt, dass chirale α,β-ungesättigte Acylammoniumsalze äußerst vielseitige Drei-Kohlenstoff-Synthone mit einzigartiger und vielseitiger Reaktivität sind. Diese Intermediate sind leicht aus gebräuchlichen Säurechloriden oder allgemeiner aus in situ aktivierten Carbonsäuren mit Isothioharnstoff- oder Chinaalkaloid-Lewis-Basen erhältlich. Diese Vorgehensweise ermöglicht die schnelle Synthese optisch aktiver polycyclischer Carbocyclen und Heterocyclen mit Gerüststrukturen, wie sie in Natur- und Wirkstoffen vorkommen.

Weitere Anwendungen dieser Intermediate sind wohl lediglich durch das Angebot an Nucleo- und Elektrophilen mit ausreichender und passender Reaktivität begrenzt. Die Intermediate sind komplementär zu denen, die bei der Iminium- und Acylazoliumkatalyse auftreten, wobei die Ähnlichkeit zur letzteren Intermediateklasse größer ist. Obgleich ungesättigte Acylammoniumsalze schon vor etwa 40 Jahren entdeckt wurden, haben Syntheschemiker erst kürzlich angefangen, sie in der asymmetrischen Katalyse und insbesondere in der Organokaskadenkatalyse zu nutzen. Weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet werden fraglos zusätzliche verborgene Möglichkeiten dieser sehr einfachen, doch äußerst praktischen und leistungsfähigen Art, ungesättigte Carbonsäuren zu aktivieren, offenbaren.

Anmerkung bei der Korrektur (28. August 2016): Seit Einreichen des Manuskripts sind Veröffentlichungen von Ahlemeyer und Birman über den Einsatz chiraler α,β-ungesättigter Acylammoniumsalze in der Synthese von Thiochromenen^[40] sowie von Smith et al. über ihre Eignung zur Anellierung von Benzazolen^[41] erschienen.

Danksagung

Die in der Arbeitsgruppe von Romo entwickelte und hier vorgestellte Methode wurde durch die NSF (CHE-1112397), die Welch Foundation (AA-1280) sowie zum Teil durch die NIH (R37 GM052964) gefördert.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13934–13943
Angew. Chem. **2016**, 128, 14138–14148

- [1] R. Wegler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 62–76.
- [2] a) W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 981; *Angew. Chem.* **1969**, 81, 1001; b) G. Höfle, W. Steglich, *Synthesis* **1972**, 619–621.
- [3] L. M. Litvinenko, A. I. Kirichenko, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1967**, 176, 197–200.
- [4] a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985–3012; b) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5596–5605; c) C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6012–6042; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6136–6167; d) M. E. Abbasov, D. Romo, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1318–1327.
- [5] a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569; b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743; c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308; d) C. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42–47; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 44–50; e) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 314–325; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 320–332.
- [6] K. Kato, Y. Shizuri, Y. Hirata, S. Yamamura, *Chem. Commun.* **1968**, 324–325.
- [7] E. Bappert, P. Müller, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2006**, 2604–2606.
- [8] S. Pandiancherri, S. J. Ryan, D. W. Lupton, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7903–7911.
- [9] a) V. B. Birman, X. Li, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1115–1118; b) M. Kobayashi, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4347–4350.
- [10] E. Robinson, C. Fallan, C. Simal, A. Slawin, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2193–2200.
- [11] S. Vellalath, K. N. Van, D. Romo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13688–13693; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 13933–13938.
- [12] P. G. Nantermet, J. C. Barrow, H. G. Selnick, C. F. Homnick, R. M. Freidinger, R. S. L. Chang, S. S. O'Malley, D. R. Reiss, T. P. Broten, R. W. Ransom, D. J. Pettibone, T. Olah, C. Forray, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1625–1628.
- [13] a) G. S. Cortez, R. Tennyson, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7945–7946; b) H. Nguyen, G. Ma, T. Fremgen, T. Gladysheva, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2–12; c) G. Liu, M. E. Shirley, D. Romo, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2496–2500.
- [14] C. A. Leverett, V. C. Purohit, D. Romo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9479–9483; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 9669–9673.
- [15] G. Liu, M. E. Shirley, K. N. Van, R. L. McFarlin, D. Romo, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 1049–1057.
- [16] V. B. Birman, X. Li, Z. Han, *Org. Lett.* **2007**, 9, 37–40.
- [17] a) Y. Nagao, T. Hirata, S. Goto, S. Sano, A. Kakehi, K. Iizuka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3104; b) B. R. Beno, K.-S. Yeung, M. D. Bartberger, L. D. Pennington, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 4383–4438.
- [18] Y. Fukata, T. Okamura, K. Asano, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2184–2187.
- [19] Y. Fukata, K. Asano, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5320–5323.
- [20] S. Vellalath, K. N. Van, D. Romo, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3647–3652.
- [21] M. E. Abbasov, B. M. Hudson, D. J. Tantillo, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4492–4495.
- [22] A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, J. Esterbrook, T. Lectka, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2049.
- [23] a) K. Takatori, K. Hasegawa, S. Narai, M. Kajiwar, *Heterocycles* **1996**, 42, 525; b) D. Calvo, M. Port, B. Delpech, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1023.
- [24] P. S. Tiseni, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5325–5328; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5419–5422.

- [25] L.-T. Shen, L.-H. Sun, S. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15894–15897.
- [26] P. S. Tiseni, R. Peters, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2019–2022.
- [27] L.-T. Shen, W.-Q. Jia, S. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 585–588; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 613–616.
- [28] W.-Q. Jia, X.-Y. Chen, L.-H. Sun, S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2167–2171.
- [29] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [30] S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305–4309; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4411–4415.
- [31] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinèr, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.
- [32] Übersichten zur Acylazoliumchemie, einschließlich Anwendungen von α,β -ungesättigten Acylazolium-Intermediaten: a) J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696–707; b) D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307–9387.
- [33] A. Biswas, S. D. Sarkar, L. Tebben, A. Studer, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5190–5192.
- [34] J. Mahatthananchai, P. Zheng, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1673–1677; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1711–1715.
- [35] Übersicht über die Iminiumkatalyse, einschließlich des Einsatzes α,β -ungesättigter Iminium-Intermediate: A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 5416–5470.
- [36] K. Zeitler, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 637–640.
- [37] a) F.-G. Sun, L.-H. Sun, S. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134–3138; ein neueres Beispiel ist b) S. Mondal, S. R. Yetra, A. Patra, S. S. Kunte, R. G. Gonnade, A. T. Biju, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14539–14542.
- [38] S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4694–4697.
- [39] J. Cheng, Z. Huang, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8592–8596; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8754–8758.
- [40] N. A. Ahlemeyer, V. B. Birman, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3454–3457.
- [41] E. R. T. Robinson, D. M. Walden, C. Fallan, M. D. Greenhalgh, P. H.-Y. Cheong, A. D. Smith, *Chem. Sci.* **2016**, DOI: 10.1039/C6SC00940A.

Eingegangen am 3. März 2016,
veränderte Fassung am 12. April 2016
Online veröffentlicht am 21. September 2016
Übersetzt von Dr. Klaus Rabe, Kiel