



Durch N-heterocyclische Carbene katalysierte formale [3+2]-Anellierungen von Enalen: enantioselektiver Zugang zu Spiroheterocyclen**

Chang Guo, Michael Schedler, Constantin G. Daniliuc und Frank Glorius*

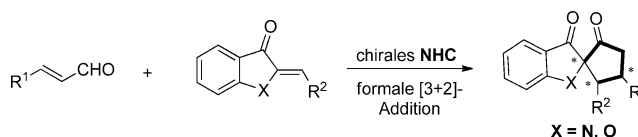
Abstract: Eine hoch enantioselektive, durch N-heterocyclische Carbene (NHC) katalysierte formale [3+2]-Anellierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit Azaauronen oder Auron wurde entwickelt, die Spiroheterocyclen liefert. Dieses Protokoll stellt einen einzigartigen Zugang zu Spiroheterocyclen mit quartärem Stereozentrum dar.

Katalyse durch N-heterocyclische Carbene (NHC) ermöglichte die Entwicklung einzigartiger Umsetzungen, die auf der Umpolung von Aldehyden basieren.^[1] Insbesondere die Gruppen von Bode^[2] und Glorius^[3] haben unabhängig voneinander die NHC-katalysierte formale [3+2]-Anellierung von Enalen mit Aldehyden beschrieben, die über ein Homoenolat-Intermediat γ -Butyrolactone liefert. Daraufhin wurde die Reaktion von NHC-Homoenolaten mit verschiedenen reaktiven Elektrophilen untersucht, um präparativ wertvolle cyclische^[4–7] und auch acyclische^[8] Molekülstrukturen zu erhalten. Die Gruppen um Nair und Bode haben dann über eine [3+2]-Anellierung von Enalen mit cyclischen Dienonen durch eine Sequenz aus konjugierter Addition und Cyclisierung berichtet, die Cyclopentanone generiert.^[9] Kürzlich haben die Gruppen um Scheidt^[10] und Ye^[11] eine hoch enantioselektive, formale [4+3]-Anellierung von Enalen mit *o*-Chinonmethiden vorgestellt, die einen Zugang zu Benzoxinonen bietet. Allerdings ist unseres Wissens keine hoch enantioselektive Variante der Cyclopentanone-Anellierung^[9] zur Synthese von Spiro-Pseudoindoxyl-Strukturen verfügbar.

Spiroheterocyclische Strukturen bilden den Kern zahlreicher natürlicher Alkaloide und Pharmazeutika.^[12] Beispielsweise zeigt Brevianamid A, das als fluoreszierender Hauptmetabolit aus *Penicillium brevicompactum* isoliert wurde,^[13] insektizide Wirkung.^[14] Zusätzlich zu der interessanten biologischen Aktivität besitzt dieses einzigartige Strukturmotiv ein spirocyclisches, quartäres Stereozentrum in der C2-Position von Indol, dessen Aufbau eine seit langem bestehende Herausforderung in der organischen Synthese darstellt.^[15] Bisher wurden oxidative Umlagerungen von

Indol-Derivaten als effizientester Weg angesehen, um das Spiro-Pseudoindoxyl-Grundgerüst racemisch aufzubauen.^[16] Trotz beträchtlicher Bemühungen sind direkte, katalytische und asymmetrische Synthesen von substituierten Spiroheterocyclen weiterhin selten.^[11] Demzufolge stellt die Entwicklung von katalytischen asymmetrischen Synthesen von optisch aktiven Spiro-Pseudoindoxyl-Strukturen ein besonders wünschenswertes, aber auch herausforderndes Ziel dar.

Basierend auf der Bedeutung der Synthese von Spiroheterocyclen und unserem Interesse an der Chemie N-heterocyclischer Carbene erhofften wir uns, dass die NHC-katalysierte Anellierung mit einem durch NHCs generierten Homoenolat neuartige Synthesemethoden für Spiroheterocyclen ermöglichen könnte (Schema 1). Hier berichten wir nun über unsere Ergebnisse zur NHC-katalysierten, hoch enantioselektiven formale [3+2]-Anellierung von Enalen mit Azaauronen oder Auron, also über eine alternative Methode zur Synthese von wertvollen, enantiomerenangereicherten, substituierten Spiroheterocyclen.



Schema 1. Die Synthese von Spiroheterocyclen durch NHC-katalysierte Anellierungen.

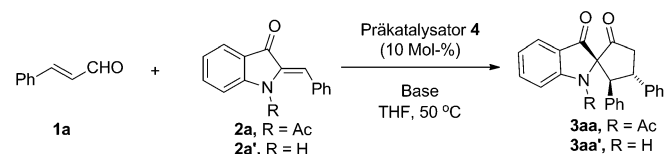
Wir begannen die Überprüfung unserer Hypothese durch die Umsetzung von Zimtaldehyd (**1a**) mit dem Azaauron^[17] **2a** unter Verwendung des Azoliumsals **4a** als NHC-Vorläufer und DBU als Base in THF bei 50°C (Tabelle 1, Eintrag 1). Die Reaktion verlief reibungslos und lieferte das gewünschte Produkt **3aa** in 18% Ausbeute mit 23% *ee*. Ermutigt durch dieses Ergebnis wurden zuerst verschiedene NHC-Katalysatoren ausführlich getestet, welche erstaunliche Einflüsse auf das Ergebnis der Reaktion zeigten (Einträge 1–5). Erfreulicherweise konnte das gewünschte Spiro-Pseudoindoxyl **3aa** in einer Ausbeute von 77% mit 91% *ee* erhalten werden, wenn der Präkatalysator **4d** verwendet wurde (Eintrag 4). Mit einem N-unsubstituierten Azaauron (**2a'**) wurde keine Produktbildung beobachtet (Eintrag 6). Bei Verwendung von nur 5 Mol-% anstatt 10 Mol-% Katalysator verringerten sich Ausbeute und Enantioselektivität (Einträge 4 und 7). Die Verwendung anderer Basen wie NaOAc oder Et₃N führte nicht zur Bildung des gewünschten Produkts (Einträge 8 und 9). Andere Lösungsmittel ergaben keine Verbesserung der Reaktion, und THF stellte sich daher als bestes Lösungsmittel heraus (Einträge 4, 10–12). Natürlich ist

[*] Dr. C. Guo, M. Schedler, C. G. Daniliuc, Prof. Dr. F. Glorius
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/>

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP 1179), der Alexander von Humboldt-Stiftung (C.G.) und dem Fonds der Chemischen Industrie (M.S.) für großzügige finanzielle Unterstützung.

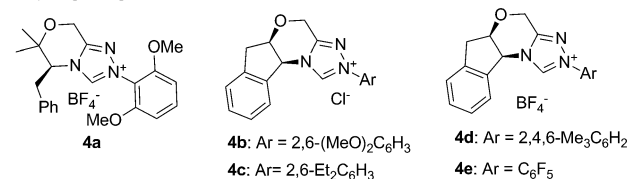
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201405381> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



Eintrag	Präkat.	Lösungs- mittel	Base	Ausbeute [%] ^[b,c]	d.r. ^[d]	ee [%] ^[e]
1	4a	THF	DBU	18	4:1	23
2	4b	THF	DBU	13	4:1	57
3	4c	THF	DBU	85	10:1	80
4	4d	THF	DBU	77	12:1	91
5	4e	THF	DBU	k.R.	—	—
6 ^[f]	4d	THF	DBU	k.R.	—	—
7 ^[a]	4d	THF	DBU	51	4:1	88
8	4d	THF	Et ₃ N	k.R.	—	—
9	4d	THF	NaOAc	k.R.	—	—
10	4d	Toluol	DBU	35	4:1	70
11	4d	EtOAc	DBU	58	7:1	80
12	4d	CH ₃ CN	DBU	70	7:1	80
13 ^[h]	4d'	THF	DBU	75	12:1	91

[a] Bedingungen: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.1 mmol), chiraler Präkatalysator (10 Mol-%), Base (150 Mol-%), Lösungsmittel (0.1 M in **2a**), 50 °C, 24 h. [b] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie. [c] Kombinierte Ausbeute der isolierten Diastereomere. [d] Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [e] Der ee-Wert wurde durch HPLC mit einer chiralen festen Phase bestimmt. [f] Die Reaktion wurde im 0.5 mmol-Maßstab durchgeführt. [g] 5 Mol-% **4d** wurden verwendet. [h] NHC-Präkatalysator **4d'** (das entgegengesetzte Enantiomer von **4d**) wurde verwendet, und das entgegengesetzte Enantiomer von **3aa** wurde erhalten. DBU = 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en, k.R. = keine Reaktion.



die entgegengesetzte Konfiguration von **3aa** mit der gleichen Ausbeute und Enantioselektivität zugänglich, wenn der enantiomere Präkatalysator **4d'** eingesetzt wird; hierdurch besteht Zugang zu beiden Enantiomeren des Spiro-Pseudo-

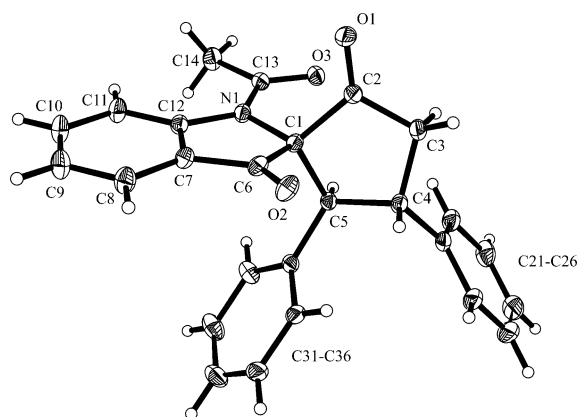
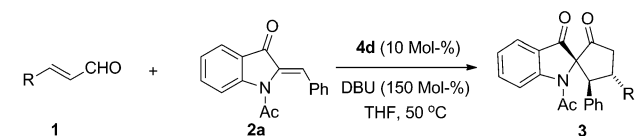


Abbildung 1. Röntgenstruktur von **3aa**. Thermische Ellipsoide sind mit 15% Wahrscheinlichkeit gezeigt.

Tabelle 2: Variation des α,β-ungesättigten Aldehyds.^[a]



Eintrag	R	3	Ausbeute [%] ^[b,c]	d.r. ^[d]	ee [%] ^[e]
1	C ₆ H ₅	3aa	77	12:1	91
2	4-MeC ₆ H ₄	3ba	70	14:1	92
3	4-MeOC ₆ H ₄	3ca	74	17:1	92
4	2-Furyl	3da	66	16:1	90
5	Me ₂ N-C ₆ H ₄	3ea	68 (61) ^[f]	7:1 (7:1)	92 (92)
6	4-ClC ₆ H ₄	3fa	64	6:1	92
7	4-BrC ₆ H ₄	3ga	58	4:1	94
8	4-FC ₆ H ₄	3ha	80	3:1	91
9	3-ClC ₆ H ₄	3ia	69	6:1	91
10	Methyl	3ja	76	6:1	92
11	n-Pr	3ka	58	9:1	95

[a] Die Reaktionen wurden durchgeführt mit **1** (0.2 mmol) und **2a** (0.1 mmol), 24 h. [b] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie. [c] Kombinierte Ausbeute der isolierten Diastereomere. [d] Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [e] Der ee-Wert wurde durch HPLC mit einer chiralen festen Phase bestimmt. [f] Die Reaktion wurde im 0.5 mmol-Maßstab durchgeführt.

indoxyls (Eintrag 13). Die relative und absolute Konfiguration von **3aa** wurde durch Einkristall-Röntgenbeugung zugeordnet (Abbildung 1).^[18]

Basierend auf den optimierten Reaktionsbedingungen in Tabelle 1, Eintrag 4 untersuchten wir den Substratbereich des Prozesses. Eine Vielfalt an α,β-ungesättigten Aldehyden **1** wurde in der Anellierung mit Azaauron **2a** getestet, einschließlich solcher mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Substituenten (Tabelle 2). Hohe Enantioselektivitäten von 90–94% ee und präparativ nützliche Diastereoselektivitäten wurden für alle eingesetzten Aldehyde beobachtet (Tabelle 2, Einträge 1–10). Elektronenreiche β-Arylenale reagierten problemlos mit 90–92% ee (Einträge 2–5), und auch elektronenarme β-Arylenale ergaben ausgezeichnete Stereoselektivitäten (Einträge 6–9). Beachtenswert ist, dass die Erweiterung des Protokolls auf Alkyl-substituierte Enale ebenfalls erfolgreich war und die Produkte **3ja** und **3ka** mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten gebildet wurden (Einträge 10 und 11).

Die Anwendungsbreite der Reaktion bezüglich des Azaaurons **2** wurde mit dem α,β-ungesättigten Aldehyd **1a** als Reaktionspartner unter den optimierten Bedingungen untersucht (Tabelle 3). Die Substrate **2**, die eine Reihe an elektronenschiebenden und elektronenziehenden Substituenten am Phenylring enthalten, reagierten mit dem α,β-ungesättigten Aldehyd **1a** und lieferten die entsprechenden Anellierungsprodukte **3ab–3al** mit hoher Diastereo- und Enantioselektivität (bis zu > 20:1 d.r. und 95% ee; Tabelle 3, Einträge 1–10). Interessanterweise wurde die Einführung von Substituenten am Indolin-3-on-Motiv gut toleriert und führte zu ausgezeichneter Enantioselektivität (94% ee, Eintrag 11). Auch ein Azaauron mit olefinischem Substituenten reagierte

Tabelle 3: Variation des substituierten Azaaurons.^[a]

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	3	Ausbeute [%] ^[b,c]	d.r. ^[d]	ee [%] ^[e]
1	Ph	4-BrC ₆ H ₄	H	3ab	65	> 20:1	95
2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	H	3ac	61	> 20:1	93
3	Ph	4-FC ₆ H ₄	H	3ad	83	10:1	94
4	Ph	4-CNC ₆ H ₄	H	3ae	57	> 20:1	90
5	Ph	3-ClC ₆ H ₄	H	3af	61	10:1	93
6	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	H	3ag	62	12:1	92
7	Ph	4-MeC ₆ H ₄	H	3ah	71	9:1	94
8	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	H	3ai	80	9:1	91
9 ^[f]	Ph	2-Furyl	H	3aj	51	3:1	90
10	Ph		H	3ak	82 (71) ^[g]	14:1 (12:1)	94 (94)
11	Ph	C ₆ H ₅	Cl	3al	70	9:1	94
12	Ph		H	3am	48	3:1	91
13	Me		H	3jm	50	8:1	90

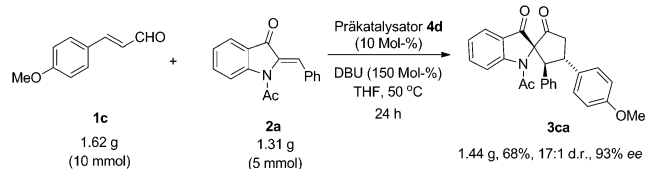
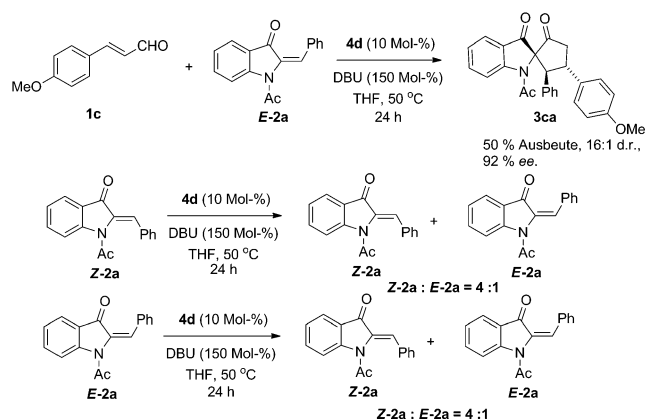
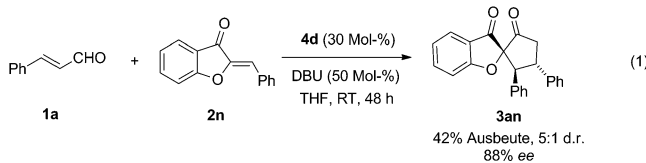
[a] Die Reaktionen wurden durchgeführt mit **1a** (0.2 mmol) und **2** (0.1 mmol), 24 h. [b] Ausbeute des isolierten Produkts nach Säulenchromatographie. [c] Kombinierte Ausbeute der isolierten Diastereomere. [d] Durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt. [e] Der ee-Wert wurde durch HPLC mit einer chiralen festen Phase bestimmt. [f] Das Ausgangsmaterial wurde als E/Z-Mischung (3:2) eingesetzt. [g] Die Reaktion wurde im 0.5 mmol-Maßstab durchgeführt.

glatt und ergab die gewünschten Spiroheterocyclus **3am** und **3jm** in moderaten Ausbeuten und mit ausgezeichneter Enantioselektivität (Einträge 12 und 13).

Um den präparativen Nutzen der entwickelten Anellierung von Enalen zu testen, führten wir die Reaktion im Gramm-Maßstab (5 mmol) durch. Unter den optimierten Bedingungen verlief die formale [3+2]-Reaktion glatt und lieferte den Spiroheterocyclus **3ca** in 68 % Ausbeute (1.44 g), 17:1 d.r. und 93 % ee (Schema 2).

Um den Nutzen dieser Umsetzung noch weiter zu steigern, wurde noch die Bildung von Spiroheterocyclus ausgehend von einem Auron untersucht [Gl. (1)]. Die Reaktionsbedingungen für diese formale [3+2]-Reaktion wurden erneut untersucht, und die Verwendung von 30 Mol-% des Katalysators **4d** und des Aurons **2n** ermöglichte die Isolierung von **3an** mit hoher Enantioselektivität.

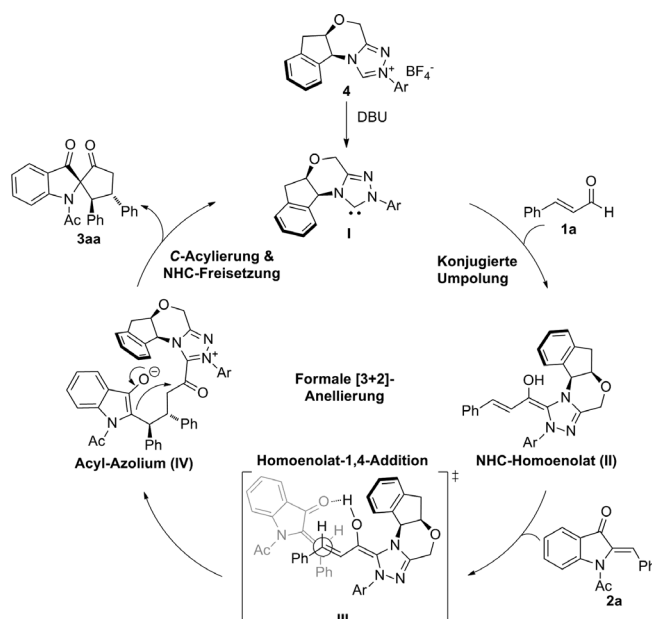
Als nächstes untersuchten wir den Einfluss der Konfiguration des Azaaurons **2a** in der Reaktion mit dem Enal **1c** (Schema 3). Unter den optimierten Bedingungen wurde das gleiche Produkt **3ca** in hoher Enantioselektivität gebildet, wenn **E-2a** für die Anellierung verwendet wurde. Um diese Beobachtung besser zu verstehen, wurde eine Reihe von Kontrollexperimenten durchgeführt. Unter den optimierten Bedingungen, ohne Zugabe eines Enals, wurde **Z-2a** in eine Mischung von Azaauronen überführt (**Z:E** = 4:1). Ein analoges Experiment, das **E-2a** verwendet, wurde unabhängig davon durchgeführt, und auch hierbei bildete sich eine Mischung der Azaaurone mit dem gleichen Verhältnis der


Schema 2. Scale-up der formalen [3+2]-Reaktion.

Schema 3. Einfluss der Konfiguration des Azaaurons.

Konfigurationen (**Z:E** = 4:1).^[19] Auf der Grundlage dieser Experimente und der Absolutkonfiguration der Produkte ist wahrscheinlich, dass das **Z**-Azaauron an der Reaktion beteiligt ist.

Der vorgeschlagene Katalysezyklus ist in Schema 4 gezeigt. Zuerst wird der NHC-Organokatalysator **I** durch Deprotonierung des Präkatalysators **4** gebildet. Die Addition des NHC-Organokatalysators **I** an das Enal **1a** ergibt das NHC-Homoenolat **II**, das die Michael-Addition nur über die Rückseite erlaubt und die daraus folgende Koordination durch eine Wasserstoffbrücke, dargestellt im Intermediat **III**, ermöglicht. Die beobachtete Stereochemie lässt sich hierbei am besten durch das in Intermediat **III** gezeigte Reaktionsmodell erklären. Nach der C-C-Bindungsknüpfung führt eine Tautomerisierung zur Bildung des Acylazoliums **IV**, welches dann vermutlich durch C-Acylierung das finale Produkt **3aa** liefert und den NHC-Organokatalysator **I** regeneriert.^[1,9,20] Hierbei sollte erwähnt sein, dass ein Reaktionspfad zur Regeneration des freien NHC vom Acylazolium-Intermediat **IV** über eine C-Acylierung sehr selten ist.

Zusammenfassend haben wir eine asymmetrische, NHC-katalysierte, formale [3+2]-Anellierung von α,β-ungesättigten Aldehyden mit Azaauronen oder Auron entwickelt. Die gewünschten Produkte wurden in moderaten bis guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten erhalten. Weiterhin stellt dieses NHC-katalysierte Protokoll



Scheme 4. Vorgeschlagener Mechanismus.

einen einzigartigen Zugang zu spiroheterocyclischen Strukturen mit einem quartären Stereozentrum dar, die mit klassischen Strategien schwer zugänglich sind. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über eine konjugierte Addition des NHC-Homoenolats an Azaaurone oder Auron, gefolgt von einer C-Acylierung zur Regenerierung des NHC-Katalysts und der Bildung des spiroheterocyclischen Produkts. Wir denken, dass diese direkte Funktionalisierung eine vielseitige Strategie für die Synthese von Indol-basierten Alkaloiden und Pharmazeutika anbietet.

Eingegangen am 18. Mai 2014

Online veröffentlicht am 11. August 2014

Stichwörter: Asymmetrische Synthese · Enale · N-Heterocyclische Carbene · Organokatalyse · Spiroheterocyclen

- [1] Ausgewählte Übersichtsartikel zur NHC-Katalyse: a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988; c) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691; d) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55; e) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 77; f) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182; g) H. U. Vora, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 3; h) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336; i) H. U. Vora, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 3; j) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *TCI Mail* **2011**, *149*, 2; k) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 786; l) J. Izquierdo, G. E. Hutson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11854; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686; m) D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 53; n) J. Douglas, G. Churchill, A. D. Smith, *Synthesis* **2012**, *44*, 2295; o) H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1617; p) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314; q) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511; r) M. Fèvre, J. Pinaud, Y.

- Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142; s) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906; t) J. Mahatthanachai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696; u) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, *510*, 485.
- [2] S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370.
- [3] C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.
- [4] Zur Anellierung von NHC-Homoenolaten mit Ketonen, siehe: a) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, R. Mohan, E. Suresh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 507; b) C. Burstein, S. Tschan, X. L. Xie, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 2418; c) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 984; d) Y. Li, Z.-A. Zhao, H. He, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1885; e) L.-H. Sun, L.-T. Shen, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10136; f) J. Dugal-Tessier, E. A. O'Bryan, T. B. H. Schroeder, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4963; g) K. P. Jang, G. E. Hutson, R. C. Johnston, E. O. McCusker, H.-Y. Cheong, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 76.
- [5] Zur Anellierung von NHC-Homoenolaten mit Iminen, siehe: a) M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131; b) D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 766; c) X. Zhao, D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12466; d) M. Rommel, T. Fukuzumi, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17266; e) B. Zhang, P. Feng, L.-H. Sun, Y. Cui, S. Ye, N. Jiao, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9198; f) H. Lv, B. Tiwari, J. Mo, C. Xing, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5412; g) A. Chan, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5334.
- [6] Zur Anellierung von NHC-Homoenolaten mit Nitronen, siehe: E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2416.
- [7] Zur Anellierung von NHC-Homoenolaten mit Michael-Akzeptoren, siehe: a) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8736; b) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3520; c) J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 677; d) M. He, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 418; e) K. Jiang, B. Tiwari, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2382; f) X. Chen, X. Fang, Y. R. Chi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2613; g) V. Nair, M. Poonoth, S. Vellalath, E. Suresh, R. Thirumalai, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8964; h) D. Cohen, B. Cardinal-David, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1678; i) X. Fang, K. Jiang, C. Xing, L. Hao, Y. R. Chi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1950; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1910; j) Z. Fu, J. Xu, T. Zhu, W. W. Y. Leong, Y. R. Chi, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 835.
- [8] a) N. T. Reynolds, J. R. D. Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9518; b) N. T. Reynolds, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406; c) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796; d) V. Nair, C. R. Sinu, B. P. Babu, V. Varghese, A. Jose, E. Suresh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5570; e) H. U. Vora, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2860; f) B. Maji, L. Ji, S. Wang, S. Vedachalam, G. Rakesh, X.-W. Liu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8401; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8276; g) P. Wheeler, H. U. Vora, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1674; h) N. A. White, D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8504.
- [9] a) V. Nair, B. P. Babu, S. Vellalath, E. Suresh, *Chem. Commun.* **2008**, 747; b) J. R. Struble, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 957.
- [10] J. Izquierdo, A. Orue, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10634.
- [11] H. Lv, W.-Q. Jia, L.-H. Sun, S. Ye, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8607.
- [12] a) P. S. Steyn, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3331; b) R. M. Williams, R. J. Cox, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 127; c) G. Laus, *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 259; d) S.-M. Li, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*,

- 57; e) M. E. Rateb, R. Ebel, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 290; f) F. Wang, Y. Fang, T. Zhu, M. Zhang, A. Lin, Q. Gu, W. Zhu, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7986; g) J. Sun, D. Shi, M. Ma, S. Li, S. Wang, L. Han, Y. Yang, X. Fan, J. Shi, L. He, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 915.
- [13] a) A. J. Birch, J. J. Wright, *Chem. Commun.* **1969**, 644b; b) A. J. Birch, R. A. Russell, *Tetrahedron* **1972**, 28, 2999.
- [14] R. R. M. Paterson, M. J. S. Simmonds, C. Kemmelmeier, W. M. Blaney, *Mycol. Res.* **1990**, 94, 538.
- [15] a) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037; b) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5363; c) B. M. Trost, D. C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369.
- [16] a) J. B. Patrick, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 633; b) B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 614; c) N. Finch, C. W. Gemenden, I. H.-C. Hsu, A. Kerr, G. A. Sim, W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2229; d) D. D. O'Rell, F. G. H. Lee, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3205; e) F. C. Frebault, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **2010**, 66, 6585; f) Y.-Q. Zhang, D.-Y. Zhu, Z.-W. Jiao, B.-S. Li, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, Z. Bi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3458; g) Y. Goriya, C. V. Ramana, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6376; h) J.-B. Peng, Y. Qi, A.-J. Ma, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, S.-H. Wang, S.-Y. Zhang, *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 883.
- [17] A. Buzas, J. Y. Merour, *Synthesis* **1989**, 458.
- [18] CCDC 1001213 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [19] Siehe Hintergrundinformationen für mehr Details.
- [20] a) P. Verma, P. A. Patni, R. B. Sunoj, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5606; b) H. Sun, X. Fang, Y. R. Chi, G. Li, *Chirality* **2013**, 25, 521; c) E. O. McCusker, K. A. Scheidt, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 13861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13616; d) D. S. Illera, S. Suresh, M. Moccia, G. Bellini, M. Saviano, M. F. A. Adamo, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1808; e) L. R. Domingo, J. A. Sáez, M. Arnó, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 895; f) L.-T. Shen, W.-Q. Jia, S. Ye, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 613; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 585.