

Kooperative Katalyse

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201913603 Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201913603

Kooperative Katalyse für die diastereo- und enantioselektive [4+3]-Cycloanellierung von *ortho*-Chinonmethiden und Carbonylyliden

Arun Suneja, Henning Jakob Loui und Christoph Schneider*

Professor Mark Lautens zum 60. Geburtstag gewidmet

Abstract: Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Verfahren zur diastereo- und enantioselektiven [4+3]-Cycloanellierung von ortho-Chinonmethiden und Carbonylyliden entwickelt, das funktionalisierte, sauerstoffverbrückte Dibenzooxazine in exzellenten Ausbeuten und Stereoselektivitäten innerhalb eines einzelnen Syntheseschrittes zugänglich macht. Die kooperative Katalyse von Rhodium und einer chiralen Brønsted-Säure ermöglicht die in situ Erzeugung zweier hochreaktiver Intermediate, die zu komplexen, bicyclischen Produkten mit einem tertiären und zwei quartären Stereozentren reagieren. Diese wurden durch weitere Transformationen in wertvolle, enantiomerenangereicherte Synthesebausteine überführt.

Sauerstoffverbrückte, heterocyclische Grundgerüste sind wichtige Strukturelemente vieler Naturstoffe und biologisch aktiver Verbindungen.^[1] Infolgedessen besteht ein besonderes Interesse an der Entwicklung von neuartigen, effizienten und stereoselektiven Methoden zur Erzeugung dieser Strukturen. Die Synthese kohlenstoffverbrückter, bicyclischer Strukturen durch Lewis-Säure-katalysierte, intramolekulare Diels–Alder (IMDA) Reaktionen, Ringöffnungs-/Ringschluss-Domino-Umlagerungen, radikalische Prozesse und Übergangsmetall-katalysierte Anellierungen wurde bereits intensiv untersucht.^[2] Es besteht jedoch weiterhin ein großer Bedarf an der Entwicklung von neuen, selektiven Methoden zur Darstellung von sauerstoffverbrückten Heterocyclen.^[3]

Die Aktivierung von zwei verschiedenen Substraten durch Kombination eines Übergangsmetallkatalysators mit einer Lewis-Säure oder einem Organokatalysator hat jüngst besondere Aufmerksamkeit in der modernen Synthesechemie erlangt, da auf diese Weise effizientere und/oder bis dahin unbekannte chemische Transformationen innerhalb eines einzelnen Reaktionsschritts ermöglicht werden.^[4] Der Erfolg dieser Strategie beruht auf der simultanen Aktivierung von zwei Reaktionspartnern durch zwei verschiedene Katalysatoren, die in unterschiedlichen, jedoch aufeinander abgestimmten Katalysecyclen agieren.^[4c] Eines der frühen und nennenswerten Beispiele auf dem Gebiet der kooperativen Katalyse wurde von Hu und Gong beschrieben.^[5] Diese konnte zeigen, dass ein kooperatives Rh-/Phosphorsäure-Katalysatorsystem die Multikomponentenreaktion von α -Diazoestern, Iminen und Aminen bzw. Alkoholen katalysiert. Die so erhaltenen α -funktionalisierten β -Aminoester konnten mit exzellenter Enantio- und Diastereoselektivität erhalten werden. Ebenfalls basierend auf einer Kombination aus Rhodium und chiraler Phosphorsäure konnten Terada et al. eine elegante Synthese von Isochromanonen entwickeln, die zunächst die Bildung eines Carbonylylids und anschließend dessen enantioselektive Reduktion vorsieht.^[6]

Carbonylylide werden typischerweise ausgehend von einer Carbonylverbindung und einem Rhodium-Carbenoid generiert und gelten als hochreaktive, transiente Spezies, die in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit einer großen Bandbreite von 2π -Systemen reagieren.^[7,8] Die Reaktivität gegenüber 4π -Komponenten ist bislang nur wenig erforscht, da die Bildung eines Siebenringsystems aufgrund entropischer und sterischer Faktoren eine synthetische Herausforderung darstellt.^[9,10]

Ortho-Chinonmethide (o-QM) sind besonders reaktive 4 π -Komponenten und dienen als vielseitige Intermediate für den Aufbau von komplexen Heterocyclen.^[11] Wir und andere Gruppen haben in den vergangenen Jahren etliche durch chirale Brønsted-Säuren-katalysierte Reaktionen von o-QM mit verschiedenen 2 π -Nucleophilen zum Aufbau von benzanellierten Sauerstoffheterocyclen entwickelt.^[12,13]

Wir berichten nun über die erste kooperative, katalytische, enantioselektive [4+3]-Cycloanellierung von o-QM und Carbonylyliden zur Synthese von komplexen und enantiomerenangereicherten, sauerstoffverbrückten Dibenzooxazinen. Wir nahmen an, dass im Verlaufe des Phosphorsäure-Katalysecyclus das o-QM A aus einem ortho-Hydroxybenzylalcohol 1 gebildet wird und durch Wasserstoffbrücken mit der chiralen Phosphorsäure wechselwirkt. Parallel erfolgt in einem zweiten, separaten Katalysecyclus die Bildung des Carbonylylids **B** durch Rh-katalysierte Zersetzung des α-Diazoesters 2 (Schema 1). Die entscheidende Frage war, ob die transienten Intermediate A and B, die jeweils nur in katalytischen Mengen vorliegen, eine ausreichend hohe Stabilität und Lebensdauer aufweisen, um die erwünschte [4+3]-Cycloanellierung einzugehen und das Produkt 3 in hoher Stereokontrolle und guter Ausbeute zu bilden.

Die ersten enantioselektiven [4+3]-Cycloadditionen von *o*-QM wurden jeweils unabhängig voneinander von Scheidt und Ye publiziert.^[14a,b] Die Autoren konnten zeigen, dass

^[*] Dr. A. Suneja, M. Sc. H. J. Loui, Prof. Dr. C. Schneider Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland) E-Mail: schneider@chemie.uni-leipzig.de

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID)
 eines Autors sind unter:

https://doi.org/10.1002/ange.201913603 zu finden.

^{© 2020} Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



8:1

ND

20:1

ND

96:4

96



Schema 1. Konzept für die Reaktion zwischen o-QM und Carbonylyliden unter kooperativer Rh-/Phosphorsäure-Katalyse.

mittels chiraler NHC-Katalyse enantiomerenangereicherte Benzooxopinone synthetisiert werden konnten. Erst kürzlich berichteten Shi et al. über die erste Phosphorsäure-katalysierte, enantioselektive Reaktion von o-QM mit 2-Indolylmethanolen als 1,3-Dipolkomponenten zur Synthese von Indolylbenzoxepinen.^[14c] In einem weiteren bemerkenswerten Beispiel konnte die Gruppe von Lautens zeigen, dass sauerstoffverbrückte Oxazocine durch Brønsted-Säure-katalysierte, diastereoselektive Cycloaddition von o-QM und Isomünchnonen zugänglich sind.^[14e]

Um die von uns aufgestellte Hypothese zu überprüfen, begannen wir unsere Untersuchungen anhand der Modellreaktion zwischen dem Benzhydrylalkohol 1a und dem α -Diazoester 2a in Gegenwart von 5 mol% Rh₂(OAc)₄ und der chiralen Phosphorsäure PA1 (10 mol%) in CHCl₃ bei Raumtemperatur. Erfreulicherweise wurde das gewünschte Produkt 3a nach 12h Reaktionszeit in 77% Ausbeute mit moderater Diastereo- und Enantioselektivität (Tabelle 1, Eintrag 1) isoliert. Dabei war es wichtig, den Diazoester 2a mithilfe einer Spritzenpumpe langsam über einen Zeitraum von 1 h zuzugeben, um Nebenreaktionen des transienten Carbonylylids zu verhindern.

Nach umfassender Optimierung der Reaktionsbedingungen und des Phosphorsäurekatalysators^[15] stellte sich die Kombination aus $Rh_2(OAc)_4$ (5 mol%) und (*R*)-**PA7** (10 mol%) als optimal heraus. Unter diesen Bedingungen wurde das Produkt 3a in 79% Ausbeute mit 20:1 d.r. und 92:8 e.r. (Eintrag 7) erhalten. Weitere Untersuchungen zeigten, dass CHCl₃ das beste Lösungsmittel für die Reaktion ist und sowohl die Ausbeute als auch die Enantioselektivität durch die Zugabe von 3-Å-Molekularsieb (MS) gesteigert wurden. Unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen konnte 3a in 96% Ausbeute mit 20:1 d.r. und 96:4 e.r. (Eintrag 12) isoliert werden. Interessanterweise führte eine Verringerung der Katalysatorbeladung zu keiner Veränderung der Enantioselektivität, jedoch wurden die Produkte mit verringerter Diastereoselektivität gebildet (siehe Hintergrundinformationen für weitere Details).

Nach erfolgreicher Etablierung der Reaktionsbedingungen wurde die Substratbreite der Reaktion untersucht. ZuTabelle 1: Optimierung des Katalysators und der Reaktionsbedingungen.^[a]



[a] Reaktionsbedingungen: 0.10 mmol 1a, 0.11 mmol 2a, Rh₂(OAc)₄ (5 mol%), Katalysator PA (10 mol%) in CHCl₃ (3 mL). [b] Isolierte Ausbeute beider Diastereomere nach Säulenchromatographie. [c] Zersetzung der Startmaterialien ist verantwortlich für unvollständige Massenbilanz. [d] Enantiomerenverhältnisse wurden mittels HPLC an chiraler stationärer Phase ermittelt. [e] Diastereomerenverhältnisse wurden mittels ¹H-NMR-Analyse der Reaktionsmischung bestimmt. [f] 3-Å-Molekularsieb, pulverisiert (35 mg) als Additiv.

48

12

PhMe

CPME

CHCl₂

11

12^[f]

7

7

nächst wurde eine Reihe verschiedener α-Diazoester 2a-k getestet, wobei der Benzhydrylalkohol 1a als Modellsubstrat für den ortho-Chinonmethid-Vorläufer fungierte. Unabhängig vom Substrat konnten in allen Fällen die Produkte 3a-k in guten bis exzellenten Ausbeuten und hervorragenden Enantioselektivitäten von bis zu 97:3 e.r. erhalten werden (Schema 2).

Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde maßgeblich durch den elektronischen Charakter des Arylsubstituenten beeinflusst, wobei elektronenreiche Gruppen in der Regel zu ausgezeichneten Diastereomerenverhältnissen führten. Insbesondere der Thiophen-substituierte Diazoester 2k lieferte in der Reaktion mit 1a das Produkt 3k in 92% Ausbeute als ein einzelnes Diastereomer mit einem Enantiomerenverhältnis von 95:5 e.r. Die Substrate 2g-j, die jeweils elektronenziehende Substituenten tragen (beispielsweise Halogenoder CF₃-Substituenten), wurden mit verringerter Diastereoselektivität zu den Produkten 3g-j umgesetzt, die jedoch in exzellenter Ausbeute und mit Enantioselektivitäten von bis zu 96:4 e.r. erhalten wurden. Die Substitution der ortho-Position der Arylgruppe führte zu einer verringerten Diastereound Enantioselektivität, wie anhand des Beispiels 3e (6:1 d.r., 89:11 e.r.) deutlich wird. Dies ist höchstwahrscheinlich auf sterische Faktoren zurückzuführen. Neben Aryl- und Heteroaryl-substituierten Diazoketonen wurde auch ein Alkyl-

Zuschriften



Schema 2. Substratbreite für die Reaktion von **1a** mit verschiedenen α -Diazoestern **2**. Reaktionsbedingungen: 0.10 mmol **1a**, 0.11 mmol des jeweiligen α -Diazoesters **2**, 3-Å-Molekularsieb (35 mg), Rh₂(OAc)₄ (5 mol%), Katalysator **PA 7** (10 mol%) in CHCl₃ (3 mL).

substituiertes Substrat toleriert. Das entsprechende Dibenzooxazin **31** konnte in hoher Ausbeute und guter Stereoselektivität isoliert werden, die mit anderen Substraten vergleichbar ist.

Anschließend wurde die Substratbreite hinsichtlich des ortho-Chinonmethid-Vorläufers untersucht. Dafür wurden unterschiedlich substituierte ortho-Hydroxybenzhydrylalkohole 1 getestet, die mit dem α -Diazoester 2a als Modellsubstrat umgesetzt wurden (Schema 3). Dabei wurden sowohl elektronenschiebende als auch elektronenziehende Substituenten toleriert. Die gewünschten Produkte 4a-n konnten bei leicht erhöhter Reaktionstemperatur in moderaten bis exzellenten Ausbeuten sowie mit sehr hoher Diastereo- und Enantioselektivität isoliert werden. Während Benzhydrylalkohole mit elektronenreichen ß-Arylsubstituenten die Produkte in sehr guten Ausbeuten (z. B. 4a-4f) lieferten, konnten im Falle von elektronenarmen Substraten die Produkte lediglich in moderater Ausbeute, aber dennoch exzellenter Enantioselektivität (z.B. 4g and 4h) erhalten werden. Innerhalb des Chinonmethid-Fragmentes wurde die Substitution unabhängig von deren elektronischem Charakter toleriert. Infolgedessen konnten auch Alkyl- und Halogen-substituier-



Angewandte

Chemie

Schema 3. Substratbreite für die Reaktion von verschiedenen *ortho*-Hydroxybenzhydrylalkoholen 1 mit dem α-Diazoester **2a**. Reaktionsbedingungen: 0.10 mmol des jeweiligen *ortho*-Hydroxybenzhydrylalkohols 1, 0.11 mmol α-Diazoester **2**, 3-Å-Molekularsieb (35 mg), Rh₂(OAc)₄ (5 mol%), Katalysator **PA 7** (10 mol%) in CHCl₃ (3 mL).

te Produkte (Schema 3, **4j–4n**) in teils guten Ausbeuten und mit hoher Diastereo- sowie Enantioselektivität erhalten werden. Der *i*Pr-substituierte Benzhydrylalkohol **10** konnte nicht zum gewünschten Produkt **40** umgesetzt werden, da das intermediär gebildete *o*-QM zu instabil für die geplante Cycloanellierung mit dem Carbonylylid war.

Mithilfe einer Kristallstrukturanalyse des Hauptdiastereomers des Produkts **3k** konnte die relative und absolute Konfiguration eindeutig bestimmt und analog auf alle weiteren Reaktionsprodukte übertragen werden (Abbildung 1).^[16,17]

Um einen Einblick in den Mechanismus der Cycloanellierung zu erhalten, wurden mehrere Kontrollexperimente durchgeführt (Schema 4). Unter den Standardreaktionsbedingungen reagierte der *O*-methylierte Benzhydrylalkohol **1p** nicht zum Produkt **2a**, wodurch die Notwendigkeit einer



Abbildung 1. Kristallstrukturanalyse des Produktes 3 k.^[16]



Schema 4. Kontrollexperimente.

transienten *o*-QM-Spezies für eine erfolgreiche Reaktion bestätigt wurde [Schema 4, Gl. (1)]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass beide Katalysatoren für die Bildung der Produkte notwendig sind, da weder die Phosphorsäure (Fall A) noch Rh₂(OAc)₄ (Fall B) allein die Reaktion katalysieren konnte [Schema 4, Gl. (2)]. Beide Katalysatoren nehmen insofern aktiv an der Reaktion teil und sind für die Bildung des *o*-QM und des Carbonylylids verantwortlich. Unser oben aufgestelltes Reaktionskonzept einer kooperativen, katalytischen Aktivierung von Nukleophil und Elektrophil innerhalb eines einzelnen Reaktionschrittes wird dadurch bestätigt.

Um weitere Informationen über den Ursprung der Enantioselektivität zu erhalten, wurde die Reaktion von **1a** und **2a** in Gegenwart eines chiralen Rhodium-Katalysators und jeweils einer achiralen und einer chiralen Phosphorsäure [Schema 4, Gl. (3)] durchgeführt. Während die Enantioselektivität der letzteren Reaktion nahezu unverändert blieb, wurde unter Verwendung von Diphenylphosphat als Brønsted-Säure-Katalysator das Produkt **3a** dagegen als racemisches Gemisch isoliert. Die Reaktion des stabilen *ortho*-Chinonmethids **1q** mit **2a**, die durch einen chiralen Rhodiumkatalysator katalysiert wurde, lieferte das Dibenzooxazin **4q** in geringer Ausbeute und ebenfalls ohne Enantiomerenüberschuss. Diese Ergebnisse verdeutlichen erneut die wichtige Rolle der chiralen Phosphorsäure für die in der Reaktion beobachtete Enantioselektivität [Schema 4, Gl. (4)].

Abschließend wurde der synthetische Wert der Produkte anhand von weiterführenden Funktionalisierungen demonstriert. Dabei wurde die Acetal-Funktionalität von **3a** als geeigneter Ausgangspunkt für Folgechemie identifiziert. Unter Einfluss von $BF_3 \cdot Et_2O$ wurde das Vollacetal unter Bildung eines Oxoniumion geöffnet, das wiederum durch Allyltributylstannan abgefangen werden konnte. Das entsprechende Isobenzofuran **5** wurde in guter Ausbeute mit vollständiger Diastereokontrolle erhalten und konnte in einer Brønsted-Säure-katalysierten Lactonisierung zum spirocyclischen Dihydrocumarin **6** umgesetzt werden (Schema 5). Das



Schema 5. Weiterführende Funktionalisierungen der Produkte 3.

Produkt 6 wurde dabei in 72% Ausbeute über zwei Reaktionsschritte als einzelnes Diastereomer und mit 98:2 e.r. isoliert. Die sauerstoffverbrückten Produkte 3 waren zudem stabil genug, um in weiterführenden Transformationen, wie beispielsweise einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung, modifiziert werden zu können. Im Fall von 3i konnte das erwartete Produkt in sehr guter Ausbeute und mit unverändertem Diastereomeren- und Enantiomerenverhältnis erhalten werden.

Wir haben eine neuartige, hochstereoselektive [4+3]-Cycloanellierung von Carbonylyliden und in situ generiertem o-QM entwickelt, die durch ein kooperativ agierendes Rh-/ Phosphorsäure-System katalysiert wird. Die Reaktion ermöglicht einen katalytischen sowie enantio- und diastereoselektiven Zugang zu sauerstoffverbrückten Heterocyclen. Dabei werden innerhalb eines Reaktionsschrittes ein tertiäres und zwei quartäre Stereozentren hochselektiv aufgebaut. Die benzanellierten Sauerstoffheterocyclen konnten in der Regel in hohen Ausbeuten (bis zu 96%) und exzellenten Stereoselektivitäten (bis zu >20:1 d.r. und bis zu 97:3 e.r) isoliert werden. Die erhaltenen Produkte konnten durch weitere Funktionalisierungen erfolgreich in synthetisch wertvolle Bausteine überführt werden. Das hervorstechende Merkmal dieses Prozesses ist die voneinander getrennt ablaufende katalytische Aktivierung von Nucleophil und Elektrophil durch ein kooperatives Katalysatorsystem aus $Rh_2(OAc)_4$ und Brønsted-Säure. Durch den Einsatz einer chiralen Phosphorsäure wird die Bildung eines Wasserstoffbrückengebundenen *ortho*-Chinonmethids ermöglicht, während die intermediäre Bildung eines Carbonylylids durch die Rh-Spezies katalysiert wird. Aktuell laufende Untersuchungen des hier beschriebenen Prozesses zielen auf ein genaueres mechanistisches Verständnis sowie die Erweiterung des Verfahrens auf andere Substrate ab.

Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SCHN 441/11-2) für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit sowie den Firmen BASF und Evonik für Chemikalienspenden. Weiterhin danken wir Dr. M. Schlegel für hilfreiche Diskussionen sowie Dr. P. Lönnecke (beide Universität Leipzig) für die Anfertigung der Kristallstrukturanalyse.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Asymmetrische Synthese · Carbonylylide · Cycloanellierung · kooperative Katalyse · *ortho*-Chinonmethide

Zitierweise: Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 5536–5540 Angew. Chem. 2020, 132, 5580–5585

- a) Y. Li, M. Dai, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11624; Angew. Chem. 2017, 129, 11782; b) R. C. Jadulco, C. D. Pond, R. M. Van Wagoner, M. Koch, O. G. Gideon, T. K. Matainaho, P. Piskaut, L. R. Barrows, J. Nat. Prod. 2014, 77, 183.
- [2] a) W. Zhao, Chem. Rev. 2010, 110, 1706; b) Z. Yin, Y. He, P. Chiu, Chem. Soc. Rev. 2018, 47, 8881.
- [3] a) J. Zhang, Z. Liao, L. Chen, S. Zhu, *Chem. Eur. J.* 2019, 25, 9405; b) J. Zhang, Z. Liao, L. Chen, H. Jiang, S. Zhu, *Chem. Commun.* 2019, 55, 7382.
- [4] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) M. H. Wang, K. A. Scheidt, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 14912; Angew. Chem. 2016, 128, 15134; b) S. Afewerki, A. Córdova, Chem. Rev. 2016, 116, 13512; c) Y. Deng, S. Kumar, H. Wang, Chem. Commun. 2014, 50, 4272; d) H. Pellissier, Tetrahedron 2013, 69, 7171; e) X. Guo, W. Hu, Acc. Chem. Res. 2013, 46, 2427; f) Z. Du, Z. Shao, Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 1337; g) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, Chem. Sci. 2012, 3, 633; h) R. C. Wende, P. R. Schreiner, Green Chem. 2012, 14, 1821.
- [5] a) W. H. Hu, X. F. Xu, J. Zhou, W. J. Liu, H. X. Huang, J. Hu, L. P. Yang, L. Z. Gong, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 7782.
- [6] M. Terada, Y. Toda, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2093; Angew. Chem. 2012, 124, 2135.
- [7] a) M. Petzold, P. J. Jones, D. B. Werz, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 6225; Angew. Chem. 2019, 131, 6291; b) Q. Q. Cheng, M. Lankelma, D. Wherritt, H. Arman, M. P. Doyle, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 9839; c) A. G. Smith, H. M. L. Davies, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18241; d) X. Hong, S. France, A. Padwa, Tetrahedron 2007, 63, 5962; e) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds, Wiley, New York, 1998.

- [8] a) S. A. Bonderoff, A. Padwa, J. Org. Chem. 2017, 82, 642; b) H.
 Li, S. A. Bonderoff, B. Cheng, A. Padwa, J. Org. Chem. 2014, 79, 392; c) M. P. Doyle, R. J. Pieters, J. Taunton, H. Q. Pho, A.
 Padwa, D. L. Hertzog, L. Precedo, J. Org. Chem. 1991, 56, 820.
- [9] Ausgewählte Übersichtsartikel zu [4+3]-Cycloadditionen:
 a) A. G. Lohse, R. P. Hsung, *Chem. Eur. J.* 2011, *17*, 3812; b) M. Harmata, *Chem. Commun.* 2010, *46*, 8904.
- [10] Aktuelle, ausgewählte Beispiele für [4+3]-Cycloadditionen:
 a) H. Xu, J.-L. Hu, L. Wang, S. Liao, Y. Tang, J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 8006; b) H. Shang, Y. Wang, Y. Tian, J. Feng, Y. Tang, Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 5662; Angew. Chem. **2014**, 126, 5768; c) B. D. Schwartz, J. R. Denton, Y. Lian, H. M. L. Davies, C. M. Williams, J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 8329; d) R. P. Reddy, H. M. L. Davies, J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 10312.
- [11] Repräsentative Übersichtsartikel zu o-QM: a) C. D. T. Nielsen, H. Abas, A. C. Spivey, Synthesis 2018, 50, 4008; b) B. Yang, S. Gao, Chem. Soc. Rev. 2018, 47, 7926; c) A. A. Jaworski, K. A. Scheidt, J. Org. Chem. 2016, 81, 10145; d) L. Caruana, M. Fochi, L. Bernardi, Molecules 2015, 20, 11733; e) Z. Wang, J. Sun, Synthesis 2015, 47, 3629; f) W.-J. Bai, J. G. David, Z.-G. Feng, M. G. Weaver, K.-L. Wu, T. R. R. Pettus, Acc. Chem. Res. 2014, 47, 3655; g) N. J. Willis, C. D. Bray, Chem. Eur. J. 2012, 18, 9160; h) T. P. Pathak, M. S. Sigman, J. Org. Chem. 2011, 76, 9210.
- [12] Eigene Arbeiten: a) R. Ukis, C. Schneider, J. Org. Chem. 2019, 84, 7175; b) A. Suneja, C. Schneider, Org. Lett. 2018, 20, 7576; c) F. Göricke, C. Schneider, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 14736; Angew. Chem. 2018, 130, 14952; d) M. Spanka, C. Schneider, Org. Lett. 2018, 20, 4769; e) K. Gebauer, F. Reuß, M. Spanka, C. Schneider, Org. Lett. 2017, 19, 4588; f) S. K. Alamsetti, M. Spanka, C. Schneider, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 2392; Angew. Chem. 2016, 128, 2438; g) S. Saha, S. K. Alamsetti, C. Schneider, Chem. Commun. 2015, 51, 1461; h) S. Saha, C. Schneider, Org. Lett. 2015, 17, 648; i) S. Saha, C. Schneider, Chem. Eur. J. 2015, 21, 2348; j) O. El-Sepelgy, S. Haseloff, S. K. Alamsetti, C. Schneider, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 7923; Angew. Chem. 2014, 126, 8057.
- [13] Arbeiten von anderen Gruppen: a) F. Jiang, K.-W. Chen, P. Wu, Y.-C. Zhang, Y. Jiao, F. Shi, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 15104; Angew. Chem. 2019, 131, 15248; b) R. P. Pandit, S. T. Kim, D. H. Ryu, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 13427; Angew. Chem. 2019, 131, 13561; c) C. D. Gheewala, J. S. Hirschi, W.-H. Lee, D. W. Paley, M. J. Vetticatt, T. H. Lambert, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 3523; d) H. J. Jeong, D. Y. Kim, Org. Lett. 2018, 20, 2944; e) Y. Xie, B. List, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 4936; Angew. Chem. 2017, 129, 5018; f) J.-L. Wu, J.-Y. Wang, P. Wu, G.-J. Mei, F. Shi, Org. Chem. Front. 2017, 4, 2465; g) Z. Wang, J. Sun, Org. Lett. 2017, 19, 2334; h) C. Gharui, S. Singh, S. C. Pan, Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 7272; i) M.-M. Xu, H.-Q. Wang, Y. Wan, G. He, J. Yan, S. Zhang, S.-L. Wang, F. Shi, Org. Chem. Front. 2017, 4, 358; j) X.-Y. Yu, J.-R. Chen, Q. Wei, H.-G. Cheng, Z.-C. Liu, W.-J. Xiao, Chem. Eur. J. 2016, 22, 6774; k) Y.-C. Zhang, Q.-N. Zhu, X. Yang, L.-J. Zhou, F. Shi, J. Org. Chem. 2016, 81, 1681; l) Z. Lai, J. Sun, Synlett 2016, 27, 555; m) J.-J. Zhao, Y.-C. Zhang, M.-M. Xu, M. Tang, F. Shi, J. Org. Chem. 2015, 80, 10016; n) G. C. Tsui, L. Liu, B. List, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 7703; Angew. Chem. 2015, 127, 7814; o) H. Hu, Y. Liu, J. Guo, L. Lin, Y. Xu, X. Liu, X. Feng, Chem. Commun. 2015, 51, 3835; p) W. Zhao, Z. Wang, B. Chu, J. Sun, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 1910; Angew. Chem. 2015, 127, 1930; q) J.-J. Zhao, S.-B. Sun, S.-H. He, Q. Wu, F. Shi, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 5460; Angew. Chem. 2015, 127, 5550; r) Z. Wang, F. Ai, Z. Wang, W. Zhao, G. Zhu, Z. Lin, J. Sun, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 383; s) C.-C. Hsiao, S. Raja, H.-H. Liao, I. Atodiresei, M. Rueping, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 5762; Angew. Chem. 2015, 127, 5854; t) Z. Lai, Z. Wang, J. Sun, Org. Lett. 2015, 17, 6058; u) C.-C. Hsiao, H.-H. Liao, M. Rueping, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 13258; Angew. Chem. 2014, 126, 13474; v) M. Rueping,

U. Uria, M. Y. Lin, I. Atodiresei, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 3732; w) D. Wilcke, E. Herdtweck, T. Bach, Synlett 2011, 1235.

- [14] Aktuelle Arbeiten zur enantioselektiven [4+3]-Cycloanellierung von o-QM: mittels chiraler NHC-Katalyse: a) J. Izquierdo, A. Orue, K. A. Scheidt, J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 10634; b) H. Lv, W.-Q. Jia, L.-H. Sun, S. Ye, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 8607; Angew. Chem. 2013, 125, 8769; mittels chiraler Phosphorsäure-Katalyse: c) M. Sun, C. Ma, S.-J. Zhou, S.-F. Lou, J. Xiao, Y. Jiao, F. Shi, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 8703; Angew. Chem. 2019, 131, 8795; katalytische, nicht-enantioselektive Beispiele: d) J.-Y. Du, Y.-H. Ma, F.-X. Meng, R.-R. Zhang, R.-N. Wang, H.-L. Shi, Q. Wang, Y.-X. Fan, H.-L. Huang, J.-C. Cui, C.-L. Ma, Org. Lett. 2019, 21, 465; e) H. Lam, Z. Qureshi, M. Wegmann, M. Lautens, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 16185; Angew. Chem. 2018, 130, 16417; f) Ein ähnliches Konzept ohne Beteiligung von o-QM, das während der Begutachtung dieses Manuskriptes publiziert wurde: C. R. Xu, K. X. Wang, D. W. Li, L. Lin, X. M. Feng, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 18438; Angew. Chem. 2019, 131, 18609; g) G.-J. Mei, Z.-Q. Zhu, J.-J. Zhao, C.-Y. Bian, J. Chen, R.-W. Chen, F. Shi, Chem. Commun. 2017, 53, 2768; h) J. Xu, S. Yuan, J. Peng, M. Miao, Z. Chen, H. Ren, Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 7513.
- [15] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) F. E. Heldt, D. Grau, S. B. Tsogoeva, *Molecules* 2015, 20, 16103; b) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* 2014, 114, 9047; c) A. A. Desai, W. D. Wulff, *Synthesis* 2010, 3670; d) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* 2010, 291, 395; e) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 5262; f) M. Terada, *Synthesis* 2010, 12, 1929; g) T. Akiyama, *Chem. Rev.* 2007, 107, 5744.
- [16] CCDC 1946746 (3k) enthält die ausführlichen, kristallographischen Daten zur Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über das Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich.
- [17] Wir nehmen an, dass der stereochemische Verlauf dieser Reaktion sich analog zu dem Modell von bereits publizierten, Phosphorsäure-katalysierten Reaktionen von *ortho*-Chinonmethiden verhält (siehe z. B. Ref. [12j]). Diese Annahme erfolgt aufgrund der identischen, absoluten Konfiguration der Produkte.

Manuskript erhalten: 24. Oktober 2019

Veränderte Fassung erhalten: 12. Dezember 2019

Akzeptierte Fassung online: 2. Januar 2020

Endgültige Fassung online: 23. Januar 2020