

# Hoch enantioselektive Synthese von $\alpha$ -Aminosäurederivaten durch NHC-katalysierte intermolekulare Stetter-Reaktion\*\*

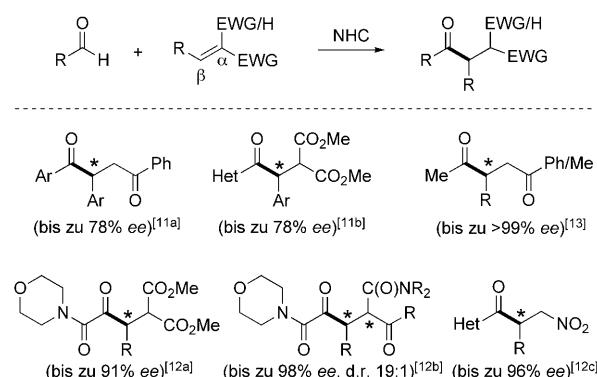
Thierry Jousseau, Nathalie E. Wurz und Frank Glorius\*

Professor Ronald Breslow zum 80. Geburtstag gewidmet

$\alpha$ -Aminosäuren sind eine bedeutende Verbindungsklasse sowohl in der Natur als auch in der chemischen Synthese, und folglich sind viele Methoden zu ihrer enantioselektiven Synthese beschrieben worden.<sup>[1]</sup> Eine besonders vielfältige, aber auch anspruchsvolle Methode zum Aufbau des Stereoenzentrums in der  $\alpha$ -Position ist die Bildung eines kurzlebigen Enolats, gefolgt von stereoselektiver Protonierung. Enantioselektive Protonierungen sind in vielen biosynthetischen Umsetzungen von Bedeutung, und die Entwicklung leistungsstarker katalytischer Prozesse ist weiter von großer Bedeutung.<sup>[2,3]</sup> Viele Herangehensweisen für katalytische enantioselektive Protonierungen wurden realisiert, aber die Kombination einer konjugierten Addition mit asymmetrischer Protonierung eines kurzlebigen Enolats sticht als besonders effizient und atomökonomisch hervor.<sup>[4–6]</sup> Zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminosäuren wurde diese Strategie erstmals von Pracejus et al. 1977 zur Synthese von Cysteinderivaten mit moderaten Enantioselektivitäten (bis zu 54% ee) unter Verwendung von Methyl-2-phthalimidoacrylat als Michael-Akzeptor mit Cinchona-Alkaloiden als chiralen Katalysatoren eingesetzt.<sup>[7]</sup> In jüngerer Zeit haben Methoden, die Organokatalysatoren<sup>[4c]</sup> oder Metall-Katalysatoren<sup>[6]</sup> verwenden, verbesserte Enantioselektivitäten ergeben, aber die Substratbreite ist weiterhin eingeschränkt.

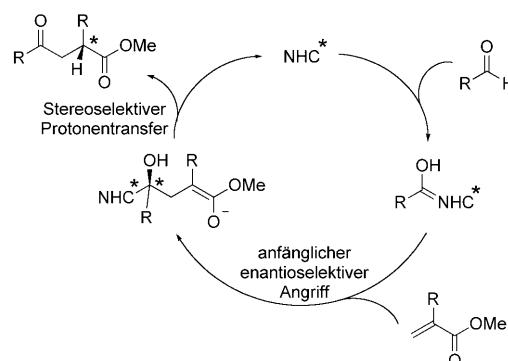
Die durch ein Cyanid oder N-heterocyclisches Carben (NHC) katalysierte<sup>[8]</sup> Addition eines Aldehyds an einen Michael-Akzeptor, die Stetter-Reaktion,<sup>[8,9]</sup> ist eine vielseitige Reaktion. Während die intramolekulare asymmetrische Stetter-Reaktion von Enders et al., Rovis et al. und anderen beschrieben wurde,<sup>[8,10]</sup> hat sich die vielfältigere *intermolekulare* Variante als bedeutend schwieriger erwiesen. In den letzten beiden Jahren wurden die ersten moderat bis hoch

enantioselektiven intermolekularen Stetter-Reaktionen von den Arbeitskreisen Enders,<sup>[11]</sup> Rovis<sup>[12]</sup> und kürzlich Enzym-katalysiert von Müller et al.<sup>[13]</sup> beschrieben (Schema 1). Al-



**Schema 1.** Mit chiralem NHC<sup>[11,12]</sup> oder Enzym<sup>[13]</sup> katalysierte intermolekulare asymmetrische Stetter-Reaktionen. EWG = elektronenziehende Gruppe. Ar = Aromat, Het = Heteroaromat.

lerdings sind die Selektivitäten noch nicht optimal und die Substratbreite scheint begrenzt zu sein – die Entwicklung eines allgemein anwendbaren Systems steht also noch aus. Zusätzlich wird in all diesen Fällen ein Stereozentrum in  $\beta$ -Position aufgebaut. Eine asymmetrische Stetter-Reaktion, die nur ein  $\alpha$ -Stereozentrum aufbaut, sollte noch anspruchsvoller sein. Der Schlüssel zum Erfolg könnte hierbei ein hoch stereoselektiver intramolekularer Protonentransfer sein, der die stereochemische Information nach anfänglichem Angriff des Breslow-Intermediats an den Michael-Akzeptor überträgt



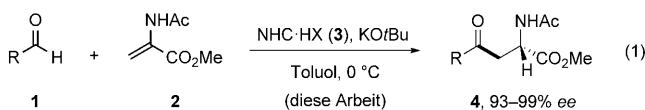
**Schema 2.** Möglicher Reaktionsverlauf einer intermolekularen enantioselektiven Stetter-Reaktion.

[\*] Dr. T. Jousseau, N. E. Wurz, Prof. Dr. F. Glorius  
Universität Münster, Organisch-Chemisches Institut  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
Fax: (+49) 251-833-3202  
E-Mail: glorius@uni-muenster.de  
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.html>

[\*\*] Wir danken der Deutsche Telekom Stiftung (Stipendium für N.E.W.) für großzügige finanzielle Unterstützung, Isabel Piel für die Herstellung von Katalysator **3** und für hilfreiche Kommentare und Karin Gottschalk für technische Unterstützung. Die Forschung von F.G. wird unterstützt durch den Alfried-Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung. NHC = N-heterocyclisches Carben.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201006548> zu finden.

(Schema 2). Hier berichten wir über eine hoch enantioselektive intermolekulare Stetter-Reaktion, die ausgehend von zwei einfachen Reaktanten (Aldehyde und *N*-Acylamidoacrylat) wertvolle enantiomerenangereicherte  $\alpha$ -Aminosäurederivate bildet [Gl. (1)].



Im Rahmen unserer Forschung auf dem Gebiet der NHC-Organokatalyse<sup>[14]</sup> beschlossen wir, solch eine enantioselektive Stetter-Reaktion mit einer stereoselektiven Protonierung als entscheidendem Schritt unter Verwendung aromatischer und aliphatischer Aldehyde und einem Dehydroaminosäureester als Michael-Akzeptor genauer zu untersuchen. Unsere Studie begann mit der Beobachtung, dass die Reaktion des Aldehyds **1a** mit dem Michael-Akzeptor **2** durch das chirale NHC **3** katalysiert wird (Tabelle 1).<sup>[15]</sup> Das Stetter-Produkt **4a** wurde mit einer exzellenten Enantioselektivität von 97 %, aber lediglich in einer Ausbeute von 10 % erhalten (Tabelle 1, Nr. 1). Eine umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen offenbarte einige wesentliche Parameter. Zuerst konnten wir mit der Base TBD zeigen, dass Toluol

als Lösungsmittel eine bessere Ausbeute als Tetrahydrofuran oder Dioxan ergab (Tabelle 1, Nr. 2–4), allerdings verschlechterte sich der Enantiomerenüberschuss auf 84 %. Ähnliche Befunde wurden mit DBU oder  $K_2CO_3$  als Base erhalten (Tabelle 1, Nr. 5 und 6). Zusätzlich wurde bei Einsatz von zwei Äquivalenten des Michael-Akzeptors **2** eine Verbesserung des Umsatzes erhalten (Tabelle 1, Nr. 6 und 7). Stärkere Basen wie KHMDS und KOtBu ermöglichten es, den Enantiomerenüberschuss wieder auf 95 % anzuheben und den Umsatz noch weiter zu steigern (67 % bzw. 65 %, Tabelle 1, Nr. 8 bzw. 9).<sup>[16]</sup> Wir denken, dass diese Basen stark genug sind, um durch das Triazoliumsalz vollständig protoniert zu werden, sodass keine freie Base mehr in der Reaktionsmischung vorliegt, die das Produkt racemisieren könnte. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 0 °C lieferte das gewünschte Produkt bereits nach vier Stunden in hervorragender Ausbeute und mit sehr hohem Enantiomerenüberschuss (Tabelle 1, Nr. 10). Eine Racemisierung ist unter diesen milden Bedingungen kein Problem, sogar bei einer längeren Reaktionszeit (Tabelle 1, Nr. 11).

Auch unter diesen Bedingungen waren zwei Äquivalente des Michael-Akzeptors **2** für vollständigen Umsatz notwendig (Tabelle 1, Nr. 12), allerdings konnte die Menge an Katalysator und Base reduziert werden, ohne Ausbeute oder Enantioselektivität zu verschlechtern; dies ergab die optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 1, Nr. 13 (fett gedruckt)). Unter diesen optimierten Bedingungen wurde die Reaktion zudem im 5-mmol-Maßstab durchgeführt und ergab hierbei das  $\alpha$ -Aminosäurederivat **4a** in einer exzellenten Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss (Tabelle 1, Nr. 13). Bei weiterer Verringerung der Katalysatorladung auf deutlich unter 10 % ging die Reaktivität allerdings stark zurück (nicht gezeigt).

In dieser Reaktion setzten wir auch andere Michael-Akzeptoren ein, um deren Reaktivität beurteilen zu können. Mit anderen Stickstoff-Schutzgruppen wie Boc (*tert*-Butoxycarbonyl) oder Phthalimid substituierte Akzeptoren ergaben nicht das gewünschte Produkt. Darüber hinaus scheint die N-H-Gruppe essenziell für die Reaktivität des Dehydroaminosäureesters zu sein, da die tertiäre, N-methylierte Variante des Michael-Akzeptors **2** keine Reaktivität zeigte.<sup>[17]</sup> Gleichermassen reagiert zum jetzigen Zeitpunkt ein  $\beta$ -substituiertes Acrylat, (*Z*)-Methylacetamidocinnamat (MAC), nicht unter den Standardbedingungen.

Im Anschluss wurden die Substratbreite und die Allgemeingültigkeit der Reaktion untersucht, zunächst unter Verwendung aromatischer Aldehyde mit einer elektronenziehenden Gruppe (Schema 3). Methyloxycarbonyl- (**4b**), Trifluormethyl- (**4c**) und Cyangruppen (**4d**) waren gut verträglich mit den Reaktionsbedingungen. In allen Fällen ergab die Reaktion die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten und mit Enantiomerenüberschüssen von über 90 % ee. Halogenide wie Bromid in 4- oder 3-Position (Produkte **4e** und **4f**) oder Chlorid (Produkt **4g**) wurden ebenfalls toleriert, was die weiterführende Funktionalisierung der entsprechenden Produkte zu komplexeren Molekülen durch Kreuzkupplungen ermöglicht. Auch oftmals problematische Aldehyde mit einem Substituenten in *ortho*-Position wurden untersucht.

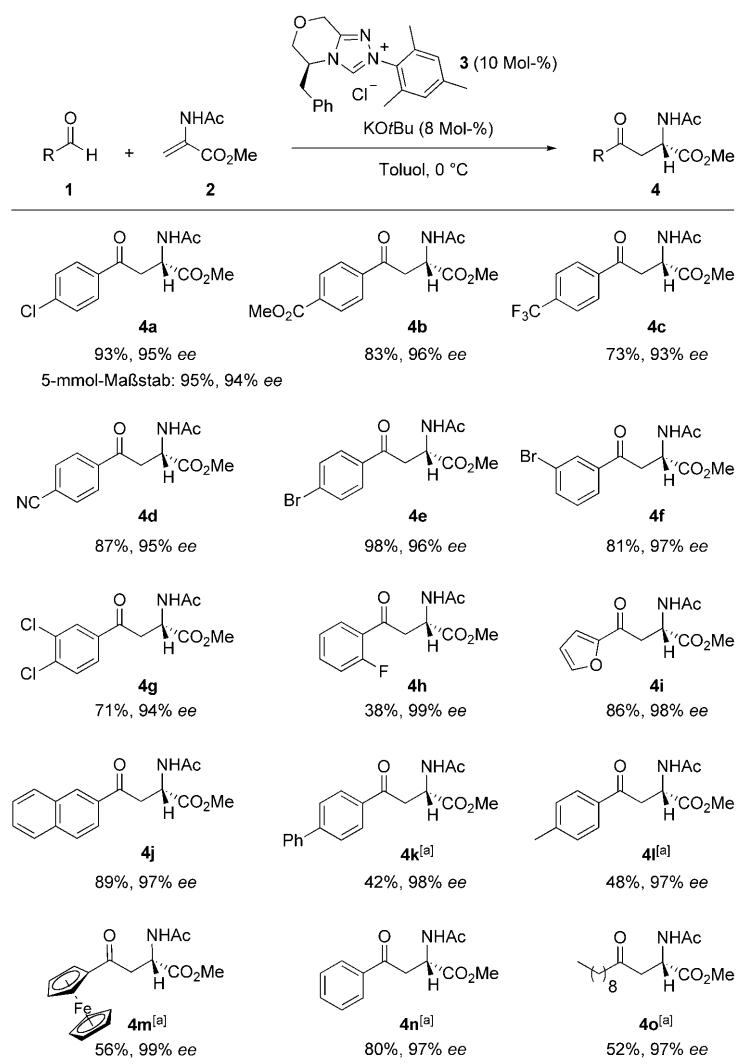
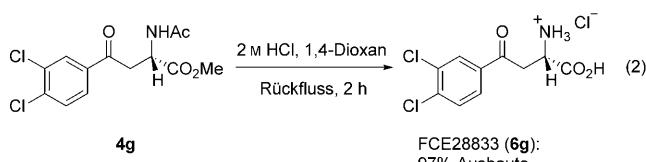
**Tabelle 1:** Optimierung der Reaktionsbedingungen.<sup>[a]</sup>

Nr.	Base	Lösungs- mittel	T [°C]	t [h]	Ausb. [%] <sup>b</sup>	ee [%]
1 <sup>[c]</sup>	KHMDS	Dioxan	25	24	(10)	97
2 <sup>[d]</sup>	TBD	Dioxan	25	24	22	nb
3 <sup>[d]</sup>	TBD	THF	25	24	17	nb
4 <sup>[d]</sup>	TBD	Toluol	25	24	41	84
5 <sup>[d]</sup>	DBU	Toluol	25	24	49	85
6 <sup>[d]</sup>	$K_2CO_3$	Toluol	25	24	23	nb
7	$K_2CO_3$	Toluol	25	24	31	90
8 <sup>[e]</sup>	KHMDS	Toluol	25	24	67	95
9 <sup>[e]</sup>	KOtBu	Toluol	25	24	65	95
10 <sup>[e]</sup>	KOtBu	Toluol	0	4	99 (98)	95
11 <sup>[e]</sup>	KOtBu	Toluol	0	65	99	95
12 <sup>[e,f]</sup>	KOtBu	Toluol	0	24	72	nb
13 <sup>[g]</sup>	KOtBu	Toluol	0	3	95 (93)	95

[a] Allgemeine Reaktionsbedingungen: **1a** (0.2 mmol, 1.0 Äquiv.), **2** (0.4 mmol, 2.0 Äquiv.), NHC-HCl **3** (10 Mol-%), Base (10 Mol-%), 0.67 mL Lösungsmittel (0.3 M). DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazid, TBD = 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]-5-decen. [b] Ausbeuten anhand des  $^1H$ -NMR-Spektrums mithilfe von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard bestimmt. Ausbeute an isoliertem Produkt in Klammern. [c] **1a** (0.4 mmol, 2.0 Äquiv.), **2** (0.2 mmol, 1.0 Äquiv.). [d] **2** (0.22 mmol, 1.1 Äquiv.). [e] NHC-HCl **3** (15 Mol-%). [f] **2** (0.3 mmol, 1.5 Äquiv.). [g] Base (8 Mol-%). Im 5-mmol-Maßstab wurden 95 % Ausbeute und 94 % ee erhalten.

Mit 2-Fluorbenzaldehyd wurde das gewünschte Produkt **4h** mit einer bemerkenswerten Enantioselektivität erhalten (99% ee). Sterisch anspruchsvollere Aldehyde wie 2-Methylbenzaldehyd oder 2-Chlorbenzaldehyd können in dieser Stetter-Reaktion jedoch nicht eingesetzt werden (nicht gezeigt). Bemerkenswerterweise ergab auch ein heteroaromatischer Aldehyd, nämlich Furfuraldehyd, das erwartete Produkt **4i** mit einem hohen Enantiomerenüberschuss (98% ee). Der hochreaktive 2-Naphthalincarboxaldehyd ergab ebenfalls das gewünschte Produkt in exzellenter Ausbeute und mit hoher Selektivität. Wie oft beschrieben, sind elektronenreiche aromatische Aldehyde weniger reaktiv in NHC-Katalysen. Beispielsweise zeigten Versuche mit 4-Methoxybenzaldehyd nur geringen Umsatz (10% Ausbeute). Allerdings ergab die Reaktion mit 4-Methylbenzaldehyd, unter Verwendung von 20 Mol-% **3**, das entsprechende Produkt **4l** zwar in moderater Ausbeute, aber mit sehr guter Enantioselektivität. Zusätzlich ergaben 4-Phenylbenzaldehyd und Ferrocencarboxaldehyd die gewünschten Produkte **4k** bzw. **4m**

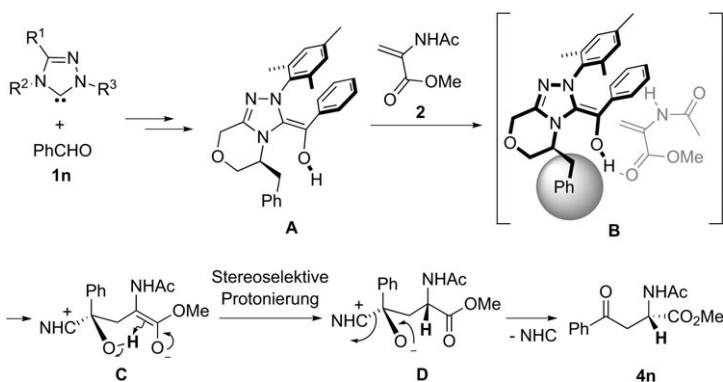
in mäßigen Ausbeuten, jedoch mit guten Selektivitäten. Auch die Verwendung von Benzaldehyd führte zum Aminosäureesterderivat **4n** in guter Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität. Auch der aliphatische Aldehyd Dodecanal war ein geeignetes Substrat für diese Reaktion. In allen Fällen kann die Absolutkonfiguration des Hauptenantiomers durch Vergleiche mit beschriebenen Drehwerten als *S* beschrieben werden.<sup>[17,18]</sup> Um die vielfältige Verwendbarkeit der Produkte **4** zu demonstrieren, setzten wir Produkt **4g** zum selektiven Kynurenin-3-Hydroxylase-Inhibitor FCE28833 (**6g**) um.<sup>[19]</sup> Die einfache Entschätzung unter Standardbedingungen ergab quantitativ das HCl-Salz **6g**, offenbar ohne Epimerisierung [Gl. (2)].<sup>[17]</sup>



**Schema 3.** Substratbreite der enantioselektiven Stetter-Reaktion. Reaktionsbedingungen: **1** (0.5 mmol), **2** (1.0 mmol), NHC-HCl **3** (10 Mol-%), KOtBu (8 Mol-%) in Toluol (1.8 mL), 0°C, 3–24 h. [a] Verwendung von NHC-HCl **3** (20 Mol-%) und KOtBu (16 Mol-%).

Der Mechanismus und der stereochemische Verlauf dieser Umsetzung können wie folgt erklärt werden: Zuerst führt die Reaktion des aus **3** erhaltenen freien Carbens mit dem Aldehyd **1** zu einem nucleophilen Enamin, dem Breslow-Intermediat **A** (Schema 4).<sup>[20]</sup> Auf der Grundlage von Rechnungen von Dudding und Houk<sup>[21]</sup> kann angenommen werden, dass das gezeigte *E*-Isomer von **A** vorteilhafter als das nicht gezeigte *Z*-Isomer ist. Im Intermediat **A** schirmt die Benzoylgruppe die Oberseite des Breslow-Intermediats ab. Daher greift der Michael-Akzeptor **2** von der Unterseite *anti*-artig an, möglicherweise unterstützt von einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Proton des Enols und dem Carbonylsauerstoffatom des Michael-Akzeptors (**B**). In diesem Schritt wird das Enolat **C**, das ein neues, aber kurzlebiges Stereozentrum trägt, mit hoher Stereoselektivität gebildet. Die Konfiguration wird nun durch eine stereoselektive Protonierung dieses kurzlebigen Enolats zur  $\alpha$ -Position übertragen. Schließlich wird das NHC wieder freigesetzt, was das anfänglich gebildete Stereozentrum zerstört und das Endprodukt **4** bildet. Allerdings ist nicht bewiesen, dass **C** ein lokales Energieminimum dieser Reaktion ist, und ein Mechanismus mit konzertierter Addition und Protonierung<sup>[22,23]</sup> kann nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend haben wir eine NHC-katalysierte enantioselektive Stetter-Reaktion mit einer stereoselektiven Protonierung als entscheidendem Schritt entwickelt, die zu wertvollen Aminosäurederivaten führt. Diese Reaktion ist aus mehreren Gründen vielversprechend: Einfach herstellende Ausgangsverbindungen reagieren hoch stereoselektiv unter milden Reaktionsbedingungen; zudem werden die C-C-Bindungsknüpfung zwischen Breslow-Intermediat und Michael-Akzeptor sowie eine asymmetrische Protonierung effizient kombiniert. Mecha-



**Schema 4.** Für die enantioselektive Stetter-Reaktion vorgeschlagener, schrittweiser Mechanismus.

nistische Studien dieser Reaktion sowie die Entwicklung verwandter Reaktionen dürften lohnenswert sein.

### Experimentelles

Repräsentative Versuchsvorschrift: In einem Handschuhkasten wurden KOtBu (4.5 mg, 0.04 mmol) und Triazoliumsalz **3** (18.5 mg, 0.05 mmol) in ein ausgeheiztes, druckstables Reaktionsgefäß mit Rührmagnet eingewogen. Außerhalb des Handschuhkastens wurde die Mischung unter Argon in Toluol (1.8 mL) gelöst. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde 30 min bei 25°C gerührt und dann auf 0°C gekühlt. Nach 10 min wurde nacheinander mit 4-Chlorbenzaldehyd **1a** (70.3 mg, 0.5 mmol) und Michael-Akzeptor **2** (143.2 mg, 1.0 mmol) versetzt. Nach 3 h (DC-Reaktionskontrolle zeigte vollständigen Umsatz) wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (2 mL) verdünnt, durch Kieselgel filtriert und mit EtOAc (10 mL) gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels, gefolgt von säulenchromatographischer Reinigung (40% EtOAc in Pentan, dann 60%), ergab Aminoester **4a** als weißen Feststoff (131.6 mg, 93%, 95% ee).

Eingegangen am 18. Oktober 2010,  
veränderte Fassung am 29. November 2010  
Online veröffentlicht am 10. Januar 2011

**Stichwörter:** Aminosäuren · Asymmetrische Katalyse · N-heterocyclische Carbene · Organokatalyse · Protonierungen

- [1] Übersichtsartikel zur stereoselektiven Synthese von  $\alpha$ -Aminosäuren: a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584; b) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.
- [2] Übersichtsartikel: J. T. Mohr, A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 359.
- [3] NHC-katalysierte asymmetrische Protonierungen: a) N. T. Reynolds, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406; b) B. E. Maki, A. Chan, K. A. Scheidt, *Synthesis* **2008**, 1306; eine kürzlich beschriebene NHC-katalysierte intramolekulare, moderat diastereoselektive Protonierung: c) A. Kena Diba, C. Noll, M. Richter, M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8367.
- [4] Organokatalysierte Tandemreaktionen aus konjugierter Addition und asymmetrischer Protonierung: a) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928; b) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, Y. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768; c) D. Leow, S. Lin, S. K. Chittimalla, X. Fu, C.-H. Tan, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5723; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5641; d) M.

Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001; e) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562; f) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.

- [5] Metall-katalysierte Tandemreaktionen aus konjugierter Addition und asymmetrischer Protonierung: a) M. Morita, L. Drouin, R. Motoki, Y. Kimura, I. Fujimori, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3858; b) M. P. Sibi, J. Coulomb, L. M. Stanley, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9913; c) M. P. Sibi, H. Tatamidani, K. Patil, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2571; d) A. D. Sadow, I. Haller, L. Fadini, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14704; e) R. J. Moss, K. J. Wadsworth, C. J. Chapman, C. G. Frost, *Chem. Commun.* **2004**, 1984; f) Y. Hamashima, H. Somei, Y. Shimura, T. Tamura, M. Sodeoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1861; Metall-katalysierter Wasserstoffatomtransfer: g) M. P. Sibi, J. B. Sausker, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 984.
- [6] Metall-katalysierte Tandemreaktionen aus konjugierter Addition und asymmetrischer Protonierung zur asymmetrischen Synthese von  $\alpha$ -Aminosäurederivaten: a) L. Navarre, R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6159; b) L. Navarre, S. Darses, J.-P. Genet, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 737; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 719; Protonentransfer: c) M. P. Sibi, Y. Asano, J. B. Sausker, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1333; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1293.
- [7] H. Pracejus, F. W. Wilcke, K. Hanemann, *J. Prakt. Chem.* **1977**, *319*, 219.
- [8] Übersichtsartikel zur Organokatalyse: a) V. Nair, S. Vellalath, B. P. Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; c) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988; 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; ein aktueller Übersichtsartikel zu physikalisch-chemischen Eigenschaften von NHCs: f) T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940.
- [9] Wichtige Arbeiten: a) H. Stetter, M. Schreckenberg, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81; b) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 589; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 539; Übersichtsartikel: c) H. Stetter, H. Kuhlmann, *Org. React.* **1991**, *40*, 407; d) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534; e) T. Rovis, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2.
- [10] Wichtige Arbeiten: a) D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899; b) M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298; weitere Beispiele: c) J. Pesch, K. Harms, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2025*; d) S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dube, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, 195; e) J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284; f) Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552.
- [11] a) D. Enders, J. Han, A. Henseler, *Chem. Commun.* **2008**, 3899; b) D. Enders, J. Han, *Synthesis* **2008**, 3864.
- [12] a) Q. Liu, S. Perreault, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066; b) Q. Liu, T. Rovis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856; c) D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872.
- [13] Hoch selektive, allerdings wenig Ausbeute liefernde, Enzym-katalysierte intermolekulare Stetter-Reaktion: C. Dresen, M. Richter, M. Pohl, S. Lüdeke, M. Müller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6750; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6600.
- [14] a) N. Kuhl, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 573; b) M. Padmanaban, A. T. Biju, F. Glorius, *Org. Lett.* **2011**, DOI:

- 10.1021/ol102626p; c) R. Lebeuf, K. Hirano, F. Glorius, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4243; d) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 984.
- [15] M. Wadamoto, E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10098.
- [16] 10 Mol-% Base und 15 Mol-% NHC-HCl **3** wurden verwendet und vor der Zugabe der Startmaterialien 30 min in Toluol gerührt, um sicherzustellen, dass sich keine freie Base mehr in der Reaktionsmischung befand.
- [17] Weitere Details finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [18] Methylester **4n** wurde ohne Epimerisierung zu Ethylester **5n** umgesetzt. Der Drehwert für diesen Ethylester wurde mit Literaturwerten für die gleiche Verbindung verglichen, deren Absolutkonfiguration bekannt ist.<sup>[17]</sup>
- [19] A. Giordani, L. Corti, M. Cini, R. Bormetti, M. Marconi, O. Veneroni, C. Speciale, M. Varasi, *Adv. Exp. Med. Biol.* **1996**, *398*, 531.
- [20] Wegweisender Bericht: R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- [21] a) T. Dudding, K. N. Houk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5770; mechanistische Studien zur Stetter-Reaktion: b) K. J. Hawkes, B. F. Yates, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5563; c) R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891.
- [22] NHC-katalysierte Hydroacylierungen nicht aktivierter Alkene, Alkine und Arine, die möglicherweise über einen ähnlichen konzertierten Übergangszustand verlaufen: a) K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190; b) A. T. Biju, N. E. Wurz, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5970; c) A. T. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9955, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761. Eine verwandte Arbeit: d) J. He, S. Tang, J. Liu, Y. Su, X. Pan, X. She, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8797.
- [23] Analoge Umsetzungen mit einem fünfgliedrigen Übergangszustand: a) D. Niu, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2456; b) J.-G. Roveda, C. Clavette, A. D. Hunt, S. I. Gorelsky, C. J. Whipp, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8740; c) A. M. Beauchemin, J. Moran, M.-E. Lebrun, C. Séguin, E. Dimitrijevic, L. Zhang, S. I. Gorelsky, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1432; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410.