

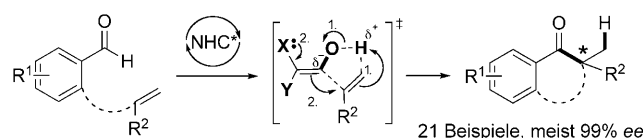
# Hoch asymmetrische NHC-katalysierte Hydroacylierung nichtaktivierter Alkene\*\*

Isabel Piel, Marc Steinmetz, Keiichi Hirano, Roland Fröhlich, Stefan Grimme\* und Frank Glorius\*

Professor Dieter Enders zum 65. Geburtstag gewidmet

Von N-heterocyclischen Carbenen (NHC) katalysierte Umpolungsreaktionen<sup>[1]</sup> bieten einen eleganten Zugang zu wichtigen Verbindungsklassen wie Benzoinen<sup>[2]</sup> oder  $\gamma$ -Butyrolactonen.<sup>[3]</sup> Zusätzlich haben Enders et al.<sup>[4]</sup> und Rovis et al.<sup>[5]</sup> eine effiziente NHC-katalysierte Bildung hochfunktionalisierter Chromanone über eine intramolekulare Stetter-Reaktion entwickelt.<sup>[6]</sup> Kürzlich haben wir über die NHC-katalysierte Hydroacylierung nichtaktivierter Olefine berichtet<sup>[7]</sup> – eine Reaktion, die vorher nur unter Übergangsmetallkatalyse realisiert werden konnte.<sup>[8]</sup> Diese intramolekulare Reaktion stellte sich als vielseitige Methode für die Synthese einer Vielzahl racemischer Chromanone heraus, allerdings war der Mechanismus bislang nicht geklärt.

Die hoch asymmetrische Bildung ausschließlich Kohlenstoff-substituierter quartärer Stereozentren ist eine wichtige Herausforderung in der organischen Synthese,<sup>[9]</sup> da diese Struktureinheit in zahlreichen biologisch aktiven Verbindungen anzutreffen ist.<sup>[10]</sup> Trotz verschiedener Entwicklungen ist die Auswahl an Methoden für diese Aufgabe immer noch eingeschränkt.<sup>[9]</sup> Hier berichten wir über eine Hydroacylierung nichtaktivierter Olefine, die hoch enantioselektiv (meist 99% ee) zur Bildung von 21 Produkten mit jeweils einem neuen quartären Stereozentrum führte (Schema 1).<sup>[6c]</sup> Diese Umsetzung verläuft frei von unerwünschten Nebenreaktio-



**Schema 1.** NHC-katalysierte Hydroacylierung von 2-Allyloxybenzaldehyd-Derivaten.

nen, wie sie bei Übergangsmetallkatalysierten Cycloisomerisierungen beobachtet werden. Zudem werden auf der Grundlage von quantenchemischen Rechnungen ein mechanistisches Szenario und ein Modell der Stereoinduktion vorgestellt.

Wir begannen unsere Studie mit der Untersuchung der enantioselektiven Cyclisierung des O-allylierten *o*-Vanillin-Derivats **1a** (Tabelle 1), wobei wir unter Verwendung von L-Phenylalaninol abgeleiteter Triazolylidene mit 5–10 Mol-% Katalysator und bereits bei 60–80 °C (im Vergleich zu 120 °C<sup>[7a]</sup>) gute Ausbeuten erhielten (Tabelle 1). Das aus dem Triazoliumsals **3**<sup>[11,12]</sup> erzeugte Carben verfügte über eine exzellente Reaktivität (Nr. 1), wohingegen andere bekannte chirale NHCs zwar auch hohe, jedoch etwas geringere Reaktivitäten oder Selektivitäten zeigten. In diesem Zusammenhang erwies sich der N-Mesityl-Substituent in den meisten Fällen als vorteilhaft. Größere Mengen der Katalysatorvorstufe **6** resultierten nicht in signifikant höheren Ausbeuten oder Selektivitäten, und auch eine niedrigere Reaktionstemperatur von 60 °C führte nur zu einem geringfügig höheren Enantiomerenüberschuss (Nr. 4–6).

Dagegen lieferten 5 Mol-% des von **3** abgeleiteten Triazolylidens sogar bei 60 °C das gewünschte Chromanon **2a** in exzellenter Ausbeute (Nr. 9). Weiterhin konnte die Reaktion nach einer Erhöhung der Katalysatormenge auf 10 Mol-% sogar erfolgreich bei Raumtemperatur ausgeführt werden (Nr. 10). Als zusätzlicher Vorteil dieser Umsetzung ist ihre Unempfindlichkeit im Hinblick auf Spuren von Wasser zu nennen (Nr. 11). Bei Verwendung von nur 1 Mol-% **3** bei Raumtemperatur wurden noch 26% des Produkts **2a**, zusammen mit 36% Benzoinprodukt und 33% nicht umgesetztem Startmaterial isoliert (Nr. 12).

Basierend auf der Isolierung des Benzoinprodukts in dieser Reaktion ist anzunehmen, dass bei Raumtemperatur sowie bei höheren Temperaturen eine reversible Benzoinbildung stattfindet. Nachdem sowohl der beste Triazolylidenkatalysator als auch die optimalen Reaktionsbedingungen identifiziert worden waren, wurde die allgemeine Gültigkeit

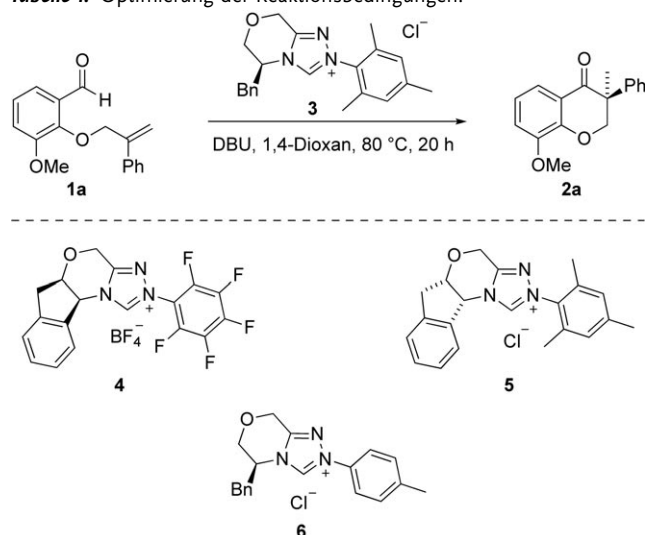
[\*] I. Piel, M. Steinmetz, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. S. Grimme, Prof. Dr. F. Glorius  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Organisch-Chemisches Institut  
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)  
Fax: (+49) 251-83-33202  
E-Mail: grimmes@uni-muenster.de  
glorius@uni-muenster.de  
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/index.html>

Dr. K. Hirano  
Stanford University, Chemistry Department  
Stanford, CA 94305-5080 (USA)

[\*\*] Wir danken Karin Gottschalk für technische Unterstützung sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP 1179 und SFB 858), dem Fonds der Chemischen Industrie, AstraZeneca, der International NRW Graduate School of Chemistry (I.P.) und dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (K.H.) für großzügige finanzielle Unterstützung. Die Forschung von F.G. wird unterstützt durch den Alfred-Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer der Alfred 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.201008081> zu finden.

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



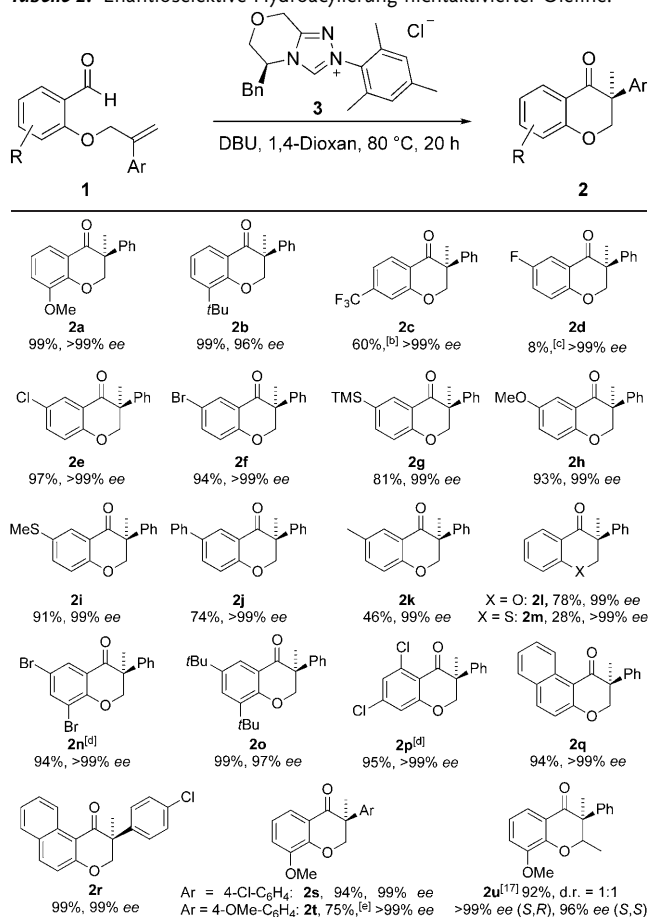
Nr.	Variation der Standardbedingungen <sup>[a]</sup>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[c]</sup>
1	10 Mol-% <b>3</b>	97	99
2	10 Mol-% <b>4</b>	30	99
3	10 Mol-% <b>5</b>	92	99 <sup>[d]</sup>
4	20 Mol-% <b>6</b> , 40 Mol-% DBU	79	86
5	10 Mol-% <b>6</b> bei 120 °C	63	85
6	20 Mol-% <b>6</b> bei 60 °C in THF	79	90
7	10 Mol-% <b>3</b> bei 60 °C in THF	99	99
8	10 Mol-% <b>3</b> bei 55 °C in MTBE <sup>[e]</sup>	99	99
9	5 Mol-% <b>3</b> bei 60 °C in THF	99	99
10	10 Mol-% <b>3</b> bei RT in THF	99	> 99
11	10 Mol-% <b>3</b> , 60 °C, THF, + 0.5 % H <sub>2</sub> O	97	> 99
12	1 Mol-% <b>3</b> bei RT in THF	26 <sup>[f]</sup>	> 99

[a] Standardbedingungen: **1a** (0.25 mmol), NHC-HX (10 Mol-%), DBU (20 Mol-%), 1,4-Dioxan (0.5 mL), 80 °C, 20 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt durch HPLC an einer chiralen stationären Phase. [d] Anderes Enantiomer erhalten. [e] Wasserhaltiges MTBE wurde benutzt. [f] Zusammen mit 33 % Startmaterial und 36 % Benzoin-Produkt.

dieser Umsetzung für eine Vielzahl an Substraten mit unterschiedlichen Substituenten am Arenring untersucht (Tabelle 2). Während 5 Mol-% Katalysator ausreichend für eine vollständige Umsetzung von **1a** waren, benötigten die meisten anderen Substrate **1** bis zu 10 Mol-% des Katalysators. Durchweg wurden exzellente Enantioselektivitäten erzielt. Besonders Substrate mit elektronschiebenden Substituenten in 2-Position zeigten exzellente Reaktivität (**1a,b**),<sup>[13]</sup> aber auch elektroneziehende Substituenten wie eine Trifluormethylgruppe (in **1c**) wurden toleriert. Die Umsetzungen von aromatischen Aldehyden mit Substituenten in 5-Position lieferten die Produkte **2d–k** in guten bis exzellenten Ausbeuten und mit beachtlich hohen Enantioselektivitäten (99 % ee). Überraschenderweise wurden jedoch das 5-Fluor- und das 5-Methyl-Derivat **2d** bzw. **2k** in geringeren Ausbeuten erhalten, allerdings bei gleicher Enantioselektivität.

Des Weiteren wurden die nichtsubstituierte Grundstruktur **2l** und ihr schwefelverbrücktes Analogon, das Thiochroman-4-on **2m**, mit 99 % ee gebildet. Disubstituierte Substrate ergaben dialkylierte oder dihalogenierte Chromanone (**2n–p**). Erfreulicherweise konnten die absoluten Konfigurationen

**Tabelle 2:** Enantioselektive Hydroacylierung nichtaktivierter Olefine.<sup>[a]</sup>



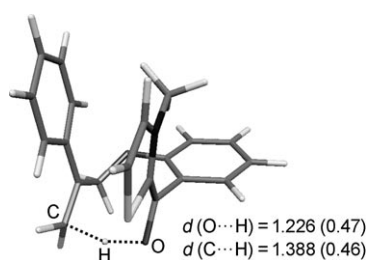
[a] Allgemeine Bedingungen: **1** (0.25 mmol), **3** (10 Mol-%), DBU (20 Mol-%), 1,4-Dioxan (0.5 mL), 80 °C, 20 h. Angaben zur Ausbeute beziehen sich auf die isolierten Produkte. [b] 5 Mol-% **3**, 10 Mol-% DBU, THF, 60 °C. [c] 8 % **2d** wurden als nicht trennbare Mischung mit 3 % eines Nebenprodukts isoliert. [d] Absolute Konfiguration bestimmt durch eine Röntgenstrukturanalyse. [e] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt; die Mischung enthält 75 % **2t** zusammen mit 19 % eines nicht abtrennbaren Nebenprodukts.

von **2n** und **2p** (wie in Tabelle 2 gezeigt) eindeutig mithilfe von Einkristall-Röntgenstrukturanalysen bestätigt werden.<sup>[14]</sup> Angesichts der generell sehr hohen Enantioselektivitäten ist anzunehmen, dass alle Chromanone **2a–u** mit der gleichen absoluten Konfiguration gebildet wurden. Schließlich konnten die Naphthaldehydderivate **1q,r** ebenfalls gut zu den tricyclischen Dihydronaphthopyran-1-onen (**2q,r**) cyclisiert werden. Weiterhin konnte das Substitutionsmuster des Olefins variiert werden, sodass elektroneziehende und -schiebende Substituenten am Arenring toleriert wurden (**2r–t**). Aufgrund der in den meisten Chromanonbausteinen in Naturstoffen oder pharmazeutisch aktiven Verbindungen präsenst Substitution in α-Position zur Sauerstoffverbrückung<sup>[15]</sup> synthetisierten wir das Substrat **1u**, das ebenfalls in exzellenter Ausbeute und Enantiomerenüberschuss zu dem Chromanon **2u** cyclisierte (Diastereomerenverhältnis 1:1). Weitere Experimente zur Expansion der Substratbreite zur Synthese von Dihydrochinolinonen oder zum Einsatz anderer

Substitutionsmuster an der olefinischen Doppelbindung waren bislang nicht von Erfolg gekrönt.<sup>[16]</sup>

Die Untersuchung des Reaktionsmechanismus dieser NHC-katalysierten Reaktion war aufschlussreich.<sup>[17]</sup> Zuerst konnte durch ein einfaches Deuterierungsexperiment die direkte Beteiligung der Sauerstoffverbrückung ausgeschlossen werden.<sup>[18]</sup> Dann wurde in einem Konkurrenzexperiment gezeigt, dass ein Phenylsubstituent am Olefin ( $R^2 = \text{Ph}$ , Schema 1) die Reaktivität im Vergleich zum nichtsubstituierten Olefin ( $R^2 = \text{H}$ ) leicht erhöht.<sup>[19]</sup> Weiterhin wurden DFT-Rechnungen<sup>[19]</sup> durchgeführt, um einen detaillierten Einblick in den entscheidenden Schritt der Reaktion zu erhalten, d. h., ob die Protonenwanderung oder die C-C-Bindungsknüpfung zuerst abläuft. Als ein Beispiel haben wir die Kombination aus dem Substrat **11** und dem aus **3** erzeugten Katalysator untersucht. Die Energieminima für das offene System **1<sub>Int</sub>** (in dem das NHC bereits angefügt wurde), das geschlossene, cyclische Intermediat **2<sub>Int</sub>** und den dazugehörigen Übergangszustand (ÜZ) wurden lokalisiert. Dabei wurden zwei unterschiedliche dispersionskorrigierte Dichtefunktionale verwendet, die qualitativ das gleiche Bild ergaben. Im Folgenden werden nur Ergebnisse auf dem B2PLYP-D/TZVPP/BP86-D/TZVP<sup>[20]</sup>-Niveau diskutiert, die auch (relative) enthalpische Korrekturen enthalten.

In Abbildung 1 sind zunächst die berechneten Bindungslängen und Bindungsordnungen des Übergangszustands für ein Modellsystem (abgeleitet von achiralem **7**<sup>[18]</sup>) gezeigt; dieser Übergangszustand ist dem Charakter nach dem Übergangszustand sehr ähnlich, der bei Verwendung eines

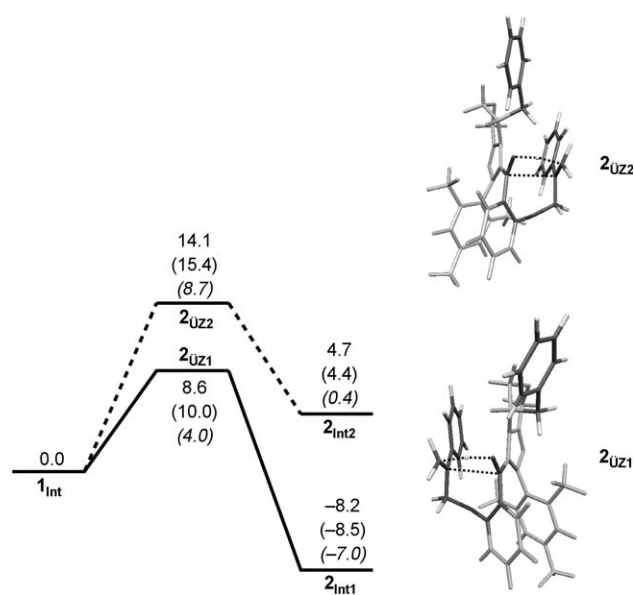


**Abbildung 1.** Optimierter Übergangszustand des Wasserstofftransfers in einem Modellsystem (BP86-D/TZVP). Bindungslängen in Å mit entsprechenden Wiberg-Bindungsordnungen in Klammern.

chiralen NHC erhalten wurde. Ausgehend von dem offenen System **1<sub>Int</sub>** vollzieht die Alkoxykette zunächst eine Rotation, um die reagierenden Gruppen in räumliche Nähe zu bringen. Der ÜZ entspricht einem Protonentransfer von der Hydroxygruppe zum terminalen Kohlenstoffatom der Doppelbindung. Die O-H-Bindung ist auf 1.226 Å verlängert und der Abstand zwischen dem H- und dem C-Atom beträgt im ÜZ 1.388 Å. Diese Werte und die entsprechenden Bindungsordnungen (0.47 und 0.46) weisen darauf hin, dass die O-H-Bindung halb gebrochen und die neue C-H-Bindung bereits halb gebildet ist. Bemerkenswert hierbei ist die günstige Stapelwechselwirkung der beiden aromatischen Ringe im ÜZ. Daher ist die erste wichtige Schlussfolgerung dieser Rechnungen, dass es sich um einen einstufigen Mechanismus handelt. Durch Auslenkung entlang der Übergangsmoden und

weitere Geometrieoptimierung wurde kein zusätzliches Intermediat gefunden, sodass man von einer direkten C-C-Bindungsbildung ausgehen kann.

Wir beschäftigten uns ebenfalls mit dem Modus der Stereoinduktion mit einem chiralen Katalysator. Wir haben Spiegelbilder des Substrats mit einer festgelegten absoluten Konfiguration von **3** kombiniert. Die berechnete geringere Barriere von 10 kcal mol<sup>-1</sup> ist in Übereinstimmung mit einer schnellen Reaktion zwischen Raumtemperatur und 80 °C. In einem der diastereomeren Übergangszustände verursacht die sterische Abstoßung zwischen der Benzylgruppe des Katalysators und dem Substrat eine große Energiedifferenzierung. Für **2<sub>ÜZ2</sub>** wurde eine um 5.5 kcal mol<sup>-1</sup> höhere Barriere berechnet als für **2<sub>ÜZ1</sub>** (siehe Abbildung 2). Das gleiche Bild gilt für die relativen Energien der Intermediate, so ist z. B. **2<sub>Int2</sub>**



**Abbildung 2.** Berechnete relative Enthalpien auf dem B2PLYP-D-Niveau (relative Energien in Klammern, BP86-D-Werte kursiv) für das offene Intermediat, Übergangszustände und das geschlossene Intermediat in kcal mol<sup>-1</sup>. Die gezeigten Strukturen repräsentieren die diastereomeren ÜZ (**2<sub>ÜZ1</sub>** und **2<sub>ÜZ2</sub>**). Die neu gebildete C-C- und die am Protonentransfer beteiligten O-H- und C-H-Bindungen sind als gestrichelte Linien dargestellt.

weniger stabil als das Startmaterial. Der Hauptgrund hierfür ist, wie in Abbildung 2 gezeigt, die sterische Hinderung der C-C-Bindungsknüpfung (Ringbildung) in **2<sub>Int2</sub>**. Daher wird unter Gleichgewichtsbedingungen nur das Intermediat **2<sub>Int1</sub>** gebildet, das zu den *S*-konfigurierten Chromanonen führt, wodurch die hohe Stereoselektivität in den Experimenten erklärt werden kann.

Zusammenfassend haben wir eine hoch asymmetrische NHC-katalysierte intramolekulare Hydroacylierung nichtaktivierter Olefine entwickelt, die zu interessanten Chromanonderivaten mit quartären Stereozentren führt. Weiterhin stützen quantenchemische Rechnungen einen konzertierten, aber sehr asynchronen Übergangszustand. Diese Ergebnisse sollten für weitere Entwicklungen ähnlicher Umsetzungen hilfreich sein.

## Experimentelles

Repräsentative Versuchsvorschrift: In einem ausgeheizten druckstabilen Reaktionsgefäß mit einem Rührmagneten wurden der Aldehyd (0.25 mmol, 1.0 Äquiv.) und das Triazoliumsalz **3** (10 Mol-%, 0.025 mmol, 9.3 mg) eingewogen. Die Mischung wurde mit 1,4-Dioxan (0.5 mL) und DBU (20 Mol-%, 0.05 mmol, 7.5 µL) versetzt und in einem vorgeheizten Ölbad 20 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, an Kieselgel adsorbiert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt (typischerweise *n*-Pentan/EtOAc 20:1→5:1).

Eingegangen am 21. Dezember 2010,  
veränderte Fassung am 17. Februar 2011  
Online veröffentlicht am 14. April 2011

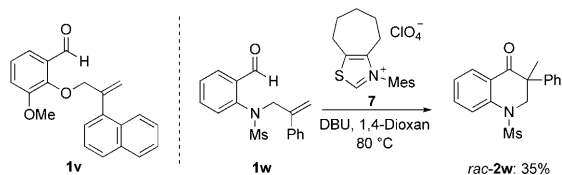
**Stichwörter:** Enantioselektive Katalyse · Hydroacylierungen · N-heterocyclische Carbene · Organokatalyse · Stetter-Reaktion

- [1] Umfangreiche Übersichtsartikel zur NHC-Organokatalyse: a) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 77; b) V. Nair, S. Vellalath, B. Pattooradi Babu, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; d) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988; e) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55. Übersichtsartikel zur alternativen Verwendung von NHCs als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse: f) *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis* (Hrsg.: S. P. Nolan), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; g) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis* (Hrsg.: F. Glorius), Springer, Berlin, **2007**; h) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768; i) S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1523; j) S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612. Aktuelle Beiträge über die physikochemischen Eigenschaften von NHCs: k) T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940; l) T. Dröge, F. Glorius, *Nachr. Chem.* **2010**, *58*, 112.
- [2] a) D. Enders, A. Grossmann, J. Fronert, G. Raabe, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6282; b) D. Enders, U. Kalfass, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743; des Weiteren berichteten Suzuki und Mitarbeiter über die Synthese von (+)-Sappanon B über eine gekreuzte Aldehyd-Keton-Benzoin-Reaktion, die eine wichtige Anwendung NHC-organokatalysierter Reaktionen im Gebiet der Naturstoffsynthese darstellt: c) H. Takikawa, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2713; verwandte Arbeiten: d) H. Takikawa, Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3492; e) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463.
- [3] a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370; c) C. Burstein, S. Tschan, X. Xie, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, 2418; d) V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, S. Viji, *Synthesis* **2007**, 3195; e) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 984. Zur Lactambildung: f) M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131; g) N. Duguet, C. D. Campbell, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108.
- [4] D. Enders, K. Breuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899.
- [5] a) J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284; b) S. C. Cullen, T. Rovis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3141. Die unseres Wissens einzige Arbeit über eine hoch asymmetrische Stetter-Reaktion unter Bildung ausschließlich Kohlenstoff-substituierter quartärer Stereozentren: c) M. S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876.
- [6] Ein exzellenter Artikel über die Stetter-Reaktion: a) J. Read de Alaniz, T. Rovis, *Synlett* **2009**, 1189; jüngste Fortschritte in der intermolekularen asymmetrischen Stetter-Reaktion: b) D. Enders, J. Han, A. Henseler, *Chem. Commun.* **2008**, 3989; c) D. Enders, J. Han, *Synthesis* **2008**, 3864; d) Q. Liu, S. Perreault, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066; e) Q. Liu, T. Rovis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2856; f) D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872; g) C. Dresen, M. Richter, M. Pohl, S. Lüdeke, M. Müller, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6750; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6600; theoretische Untersuchung des Mechanismus: h) K. J. Hawkes, B. F. Yates, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5563.
- [7] a) K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190; b) eine verwandte Arbeit: J. He, S. Tang, J. Liu, Y. Su, X. Pan, X. She, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8797; c) Hydroacylierung nichtaktivierter Alkine: A. T. Biju, N. E. Wurz, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5970; Hydroacylierung von Arinen: d) A. T. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761; verwandte Arbeiten: e) N. Kuhl, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 573; f) R. Lebeuf, K. Hirano, F. Glorius, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4243.
- [8] Ein exzellenter Übersichtsartikel: M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725.
- [9] Eine Übersicht zur Bildung ausschließlich Kohlenstoff-substituierter quartärer Stereozentren: a) B. M. Trost, C. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369; b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388; c) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688; d) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363.
- [10] Übersichten: a) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037; b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591.
- [11] Über die NHC-Vorstufe **3** wurde erstmals von Scheidt et al. berichtet: a) E. M. Phillips, M. Wadamoto, K. A. Scheidt, *Synthesis* **2009**, 687; b) M. Wadamoto, E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10098; Synthese von achiralen und chiralen Triazoliumsalzen: c) M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5725; d) J. R. Struble, J. W. Bode, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 362; erste Anwendungen mit N-Mesityl-substituierten NHCs: e) S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873; f) M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418. Von L-Phenylalanin abgeleitete NHCs: g) R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891.
- [12] Eine optimierte Vorschrift für die Synthese von **3** und die vermutlich erste Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **3** sind in den Hintergrundinformationen zu finden. CCDC-805388 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](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [13] Ein ähnlicher vorteilhafter Effekt einer *ortho*-Alkoxygruppe auf die Reaktivität: K. Mori, T. Kawasaki, S. Sueoka, T. Akiyama, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732.
- [14] Einkristall-Röntgenstrukturanalysedaten von **2n** und **2p** sind in den Hintergrundinformationen zu finden. CCDC-805386 und CCDC-805387 enthalten 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](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [15] Ausgewählte Beispiele von Chromanon-Derivaten in Naturstoffen: a) A. Pontius, A. Krick, S. Kehraus, S. E. Foegen, M. Müller, K. Klimo, C. Gerhäuser, G. M. König, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9860–9863; b) W. Zhang, K. Krohn, Z. Ullah, U.



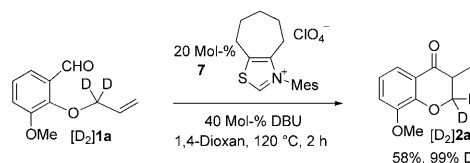
Flörke, G. Pescitelli, L. Di Bari, S. Antus, T. Kurtán, J. Rheinheimer, S. Draeger, B. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4913–4923; c) S. Kanokmedhakul, K. Kanomedhakul, N. Phonkerd, K. Soyong, P. Kongsaree, A. Suksamrarn, *Planta Med.* **2002**, *68*, 834–836.

- [16] Bei der Verwendung des sterisch anspruchsvolleren 1-Naphthylderivats **1v** wurden nur Spuren des Produkts gebildet. Des Weiteren war die Synthese von Dihydrochinolinon **2w** ausgehend von **1w** unter Verwendung der Katalysatorvorstufe **3** nicht möglich, wohingegen die achirale Thiazolylidenvorstufe **7**<sup>[7a]</sup> moderate Mengen an Produkt ergab.



- [17] Verwandte nichtkatalysierte Cope-artige Hydroaminierungen über fünfgliedrige Übergangszustände: a) J.-G. Roveda, C. Clavette, A. D. Hunt, S. I. Gorelsky, C. J. Whipp, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8740; b) 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; c) J. Moran, S. I. Gorelsky, E. Dimitrijevic, M.-E. Lebrun, A.-C. Bédard, C. Séguin, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17893.

- [18] Bei der Überführung von Substrat [D<sub>2</sub>]**1a** in das entsprechende Chromanon [D<sub>2</sub>]**2a** wurde kein Verlust an eingebautem Deuterium gefunden,<sup>[19]</sup> weshalb eine intermediäre Oxoniumspezies ausgeschlossen werden kann:



- [19] Weitere Details finden sich in den Hintergrundinformationen.

- [20] a) S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787; b) S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108; c) T. Schwabe, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 3397; d) A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829; e) F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.