

Entwicklung N-heterocyclischer Carbene: Gleichzeitige Verbesserung von Reaktivität und Enantioselektivität in der asymmetrischen Hydroacylierung von Cyclopropenen**

Fan Liu, Xavier Bugaut, Michael Schedler, Roland Fröhlich und Frank Glorius*

Seit ihrer erstmaligen Verwendung in der Benzoin-Kondensation^[1] wurden N-heterocyclische Carbene (NHCs) vielfältig als Organokatalysatoren eingesetzt, um anspruchsvolle C-C-Bindungen zu knüpfen.^[2] Unsere Arbeitsgruppe hat sich der Verwendung elektronisch neutraler Mehrfachbindungen als unkonventionelle Reaktionspartner in der Organokatalyse gewidmet.^[3,4] Kürzlich haben wir über die erste NHC-katalysierte intermolekulare Hydroacylierung von elektronisch neutralen Olefinen berichtet, wobei Cyclopropene als Kupplungspartner verwendet wurden.^[5,6] Da Acylcyclopropane häufige Strukturmotive wertvoller Naturstoffe sind,^[7] ist ihre asymmetrische Synthese sehr erstrebenswert.^[8] Da in der Organokatalyse insbesondere polare funktionelle Gruppen umgesetzt werden, ist die Verwendung elektronisch neutraler Olefine als Synthesebausteine eine bedeutende Herausforderung für die enantioselektive Organokatalyse.^[9]

Chirale NHCs haben sich als leistungsstarke Organokatalysatoren für asymmetrische Reaktionen bewährt, auch wenn gewisse Transformationen noch herausfordernd^[10] und/oder beschränkt in der Anwendung sind.^[11] Folglich bleibt die Entwicklung neuer Katalysatoren mit verbessertem Reaktionsverhalten eines der größten Ziele in der NHC-Organokatalyse. Schon bald nach ihrer Entwicklung haben sich von Triazolium-Salzen abgeleitete NHCs^[12] durch ihre gute Stereokontrolle etabliert (Abbildung 1).^[13] Ihre Vorteile beru-

hen auf ihrer breiten Variabilität: Durch Veränderungen des Carben-Rückgrats können verschiedene chirale Umgebungen des Carbens geschaffen werden.^[13,14] Kleine Veränderungen der elektronischen und sterischen Eigenschaften in der Umgebung des Stickstoffatoms N1 führen zudem zu großen Veränderungen in der Reaktivität und Selektivität, was bisher noch kaum verstanden ist.^[15]

In den meisten Fällen ist eine aromatische Gruppe an N1 gebunden, wobei es sich am häufigsten um Phenyl-, Mesyl- und Pentafluorphenyl-Reste handelt. Rovis et al. haben gezeigt, dass Pentafluorphenyl-substituierte NHCs aufgrund ihrer geringeren Basizität von Vorteil sind, wenn leicht zu epimerisierende Stereozentren in einer Reaktion gebildet werden.^[15a,b] Erstaunlicherweise konnten Ye et al. zeigen, dass eine Veränderung des achiralen N1-Substituenten die absolute Konfiguration des entstehenden Produkts verändern kann.^[15c] Jüngst hat die Gruppe um Bode eine elegante Untersuchung über den Ursprung der außerordentlichen Effizienz der N-Mesityl-substituierten NHC in der Homoenolat-Chemie veröffentlicht.^[15d,e] Hier berichten wir über die Synthese des ersten Triazolium-Salzes mit einem stark elektronegativschiebenden 2,6-Dimethoxyphenyl-Substituenten an N1 und zeigen dessen Überlegenheit über bisher bekannte Katalysatoren in der asymmetrischen Hydroacylierung von Cyclopropanen.

Wir begannen unsere Untersuchungen über die Desymmetrisierung von Cyclopropanen mit dem Triazolium-Salz **4a**, das sowohl ausgezeichnete Reaktivität als auch Selektivität in unserer vorherigen Untersuchung zu intramolekularen Hydroacylierungen zeigte.^[3d,16] Erfreulicherweise lieferte der Katalysator **4a** das gewünschte Produkt **3a** in 77 % Ausbeute, einem Diastereomerenverhältnis über 20:1 und 83 % ee (Tabelle 1, Nr. 1).

Versuche, die Enantioselektivität durch Veränderung der Reaktionsbedingungen zu verbessern, stellten sich als vergeblich heraus: Die Wahl der Base, des Lösungsmittels, der Konzentration, der Temperatur und der Reaktionszeit beeinflussten zwar die Ausbeute des gewünschten Produkts stark, hatten aber nur einen geringen Einfluss auf die Enantioselektivität.^[17,18] Andere bekannte Triazolium-Salze lieferten das Produkt **3a** in variablen Ausbeuten und mit schlechterer Enantioselektivität.^[17]

Mehrere Faktoren bestimmen den stereochemischen Verlauf der Hydroacylierung über den von uns vorgeschlagenen fünfgliedrigen Übergangszustand.^[5] Die Enantioselektivität wird sowohl durch die Konfiguration und die Seitenselektivität des Breslow-Intermediats als auch durch die Annäherung (*Re* oder *Si*) des Alkens bestimmt; die Seiten-

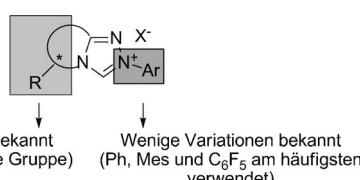


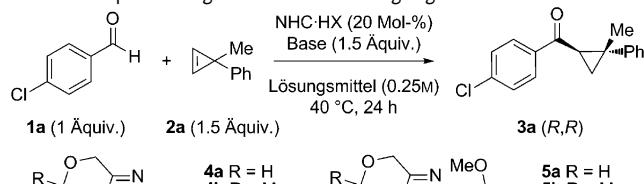
Abbildung 1. Chirale Triazolium-Salze.

[*] F. Liu, Dr. X. Bugaut, M. Schedler, Dr. R. Fröhlich, Prof. Dr. F. Glorius
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 858) und dem Deutschen Akademischen Austausch Dienst (F.L.) für großzügige finanzielle Unterstützung. Die Forschung von F.G. wird unterstützt durch den Alfried-Krupp-Förderpreis für junge Hochschullehrer der Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung. Wir danken Dr. Isabel Piel für hilfreiche Diskussionen.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201106155> zu finden.

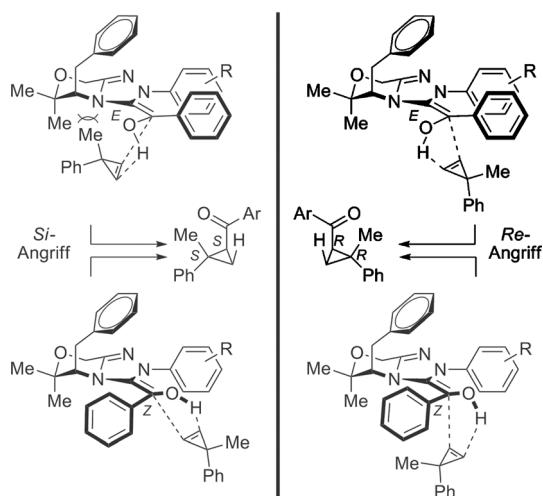
Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen.^[a]



Nr.	NHC-HX	Base	Lösungs- mittel	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	4a	K ₂ CO ₃	THF	77	83
2	4b	K ₂ CO ₃	THF	33	86
3	4c	K ₂ CO ₃	THF	< 5	—
4	5a	K ₂ CO ₃	THF	81	90
5	5b	K ₂ CO ₃	THF	83	92
6	5c	K ₂ CO ₃	THF	32	60
7	5b	K ₃ PO ₄	THF	97 (91 ^[d])	92
8	5b	K ₃ PO ₄	Dioxan	98 (86 ^[d])	94

[a] Standardbedingungen: 1a (0.1 oder 0.2 mmol, 1 Äquiv.), 2a (1.5 Äquiv.), NHC-HX (20 Mol-%), Base (1.5 Äquiv.), Lösungsmittel (0.25 M), 40 °C, 24 h. [b] Die Ausbeuten wurden durch ¹H-NMR-spektroskopische Analyse des Rohprodukts mit CH₃Br₂ als internem Standard bestimmt. Die Diastereomerenverhältnisse wurden aus den ¹H-NMR-Spektren zu >20:1 für alle gezeigten Einträge bestimmt. [c] Enantiomerenüberschüsse wurden durch HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt.

selektivität des Cyclopropens manifestiert sich im Diastereomerenverhältnis des entstehenden Produktes.^[19] Wie bereits von den Gruppen um Houk^[13c] und Yates^[20] berechnet, überwiegt wahrscheinlich das *E*-konfigurierte Breslow-Intermediate (Schema 1, oben). Da die Seitenselektivität des Breslow-Intermediats durch die Benzylgruppe des chiralen NHC kontrolliert wird, verbleiben nur vier der acht möglichen diastereomeren Übergangszustände, die in Schema 1 gezeigt sind. Durch Vergleich mit einer bekannten Verbindung^[8,17] konnte das experimentell beobachtete Hauptenantio-



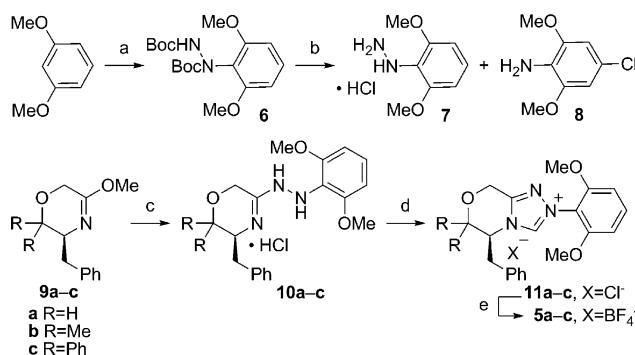
Schema 1. Vorgeschlagener Modus der Enantioinduktion der asymmetrischen Hydroacylierung von Cyclopropenen.

tiomer als *R,R*-konfiguriert bestimmt werden, was mit einem *Re*-selektiven Angriff des Cyclopropens auf ein *E*-konfiguriertes Breslow-Intermediate übereinstimmt.

Legt man das von uns vorgeschlagene stereochemische Modell zugrunde, resultiert die moderate Enantioselektivität wahrscheinlich aus einer niedrigen Selektivität beim Angriff des Cyclopropens und/oder aus der Konfiguration des Breslow-Intermediats. Wir hofften, das erste Problem durch zusätzliche sterische Wechselwirkungen mit dem Morpholin-Rückgrat zu lösen, da diese einen *Si*-Angriff weiter blockieren würden.^[21] Dies wurde durch Einführung einer *gem*-Dimethyl-Gruppe erreicht. In Übereinstimmung mit unserer Hypothese stieg die Enantioselektivität auf 86 % (Tabelle 1, Nr. 2), allerdings zu Lasten einer niedrigeren Reaktivität. Eine weitere Erhöhung des Raumbedarfs führte zu einer geringen Bildung des gewünschten Produkts (Tabelle 1, Nr. 3). Dieser offensichtliche Kompromiss zwischen Reaktivität und Selektivität zeigt die Herausforderung der untersuchten Transformation: Aufgrund der geringen Größe bietet Cyclopropen nur wenig Möglichkeiten zur Substraterkennung.^[22] Daher ist wohl ein sterisch deutlich stärker überfrachtetes NHC nötig, um eine hohe Enantioselektivität zu erreichen. Gleichzeitig könnte ein sperriger Katalysator nachteilig für die Reaktivität sein, vor allem, da der Katalysator ebenfalls in der Lage sein muss, an das sterisch gehinderte Benzoin zu addieren.^[23] Diese Gründe machen die Entwicklung eines neuen Katalysators, der gleichzeitig Reaktivität und Enantioselektivität verstärkt, unabdingbar.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zu der racemischen Variante der Titelreaktion fanden wir heraus, dass N1-Mesityl-substituierte NHC-Katalysatoren die Hydroacylierungsprodukte in ausgezeichneten Ausbeuten lieferten, während die entsprechenden Ph- und C₆F₅-substituierten NHCs die gewünschte Hydroacylierung nicht katalysierten.^[5,15c] Diese Beobachtungen legten nahe, dass aus sterischen und/oder elektronischen Gründen elektronenschiebende *ortho*-Substituenten entscheidend für die Reaktivität sind.^[24] Quanten-chemische Rechnungen weisen darauf hin, dass elektronenreichere N1-substituierte Triazolium-Salze das Verhältnis von *E*- zu *Z*-Konfiguration des Breslow-Intermediates, und damit die Enantioselektivität, verbessern.^[20] Wir verfolgten daher die Synthese der NHC-Katalysatoren **5a–c**, welche die Selektivität und Reaktivität verbessern könnten, um so einen produktiven Reaktionspfad für die Hydroacylierung zu ermöglichen.

Retrosynthetisch betrachtet, kann das Triazolium-Salz **5a** durch die konvergente Vereinigung des Imidats **9a** mit 2,6-Dimethoxyphenylhydrazin erhalten werden.^[25] Bisher sind solche Triazolium-Salze nicht in der Organokatalyse verwendet worden, aller Wahrscheinlichkeit nach wegen der Redox-Instabilität der Hydrazin-Startmaterialien.^[26] Wir begannen unsere Synthese mit der Herstellung des Boc-geschützten Hydrazins **6** durch *ortho*-Lithierung (Schema 2).^[27] Eine milde Entschützung bei Raumtemperatur mit HCl lieferte ein 85:15-Gemisch des gewünschten Hydrazin-Hydrochlorids **7**^[28] und des entsprechenden 4-Chloranilin **8**.^[29] Die Umsetzung von **7** mit den Imidaten **9a–c** lieferte die Amidrazone **10a–c**, die unter Einwirkung von Triethylorthoformiat zu **11a–c** cyclisierten. Diese stark hygroskopischen Produkte



Schema 2. Herstellung der NHC-Vorläufer **5a–c**. Bedingungen: a) *n*BuLi, TMEDA, THF, 0°C; dann BocN=NBoc, -78°C, 89%. b) HCl, MeOH, RT, 4 h; c) **7**, kat. HCl, MeOH, RT; d) HC(OEt)₃, PhCl, HCl, 120°C; e) NaBF₄, CH₂Cl₂, RT, 45% (3 Stufen, **5a**), 55% (3 Stufen, **5b**), 21% (3 Stufen, **5c**). TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamine, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

wurden einem Anionenaustausch unterzogen, um so die Tetrafluoroborat-Salze **5a–c** als lagerstabile weiße Pulver^[30] zu erhalten, die die ersten Triazolium-Salze mit zwei stark elektronenschiebenden *ortho*-Substituenten darstellen. Die Strukturen von **5a–c** wurden durch NMR-Spektroskopie überprüft und durch Röntgen-Kristallographie eindeutig bestätigt (Abbildung 2).^[17]

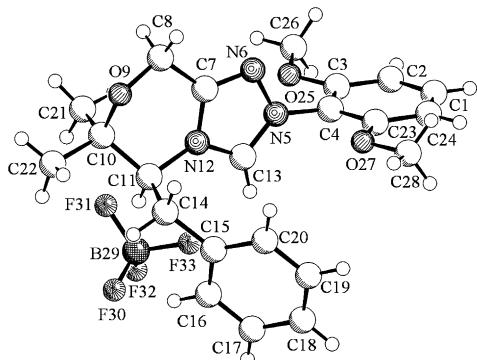


Abbildung 2. Kristallstruktur des Triazolium-Salzes **5b**.

Erfreulicherweise ermöglichte der neue NHC-Katalysator **5a** die vollständige Umsetzung zum gewünschten Produkt mit einem erhöhten Enantiomerenüberschuss von 90% *ee* (Tabelle 1, Nr. 4). Der *gem*-Dimethyl-substituierte Katalysator **5b** lieferte das gewünschte Produkt in 83% Ausbeute und 92% *ee* (Nr. 5). Eine weitere Erhöhung des sterischen Anspruchs durch *gem*-Diphenyl-Substituenten (im Triazolium-Salz **5c**) ergab nicht nur eine träge Reaktion, sondern auch eine geringere Enantioselektivität (Nr. 6).^[31] Eine Untersuchung verschiedener Basen und Lösungsmittel zeigte, dass Dioxan optimal und nur Kaliumphosphat in der Lage war, ungewünschte Nebenreaktionen zu unterdrücken (Nr. 6 und 7).^[32] Unter den optimierten Bedingungen wurde das gewünschte Produkt in 86% Ausbeute und mit einem 94% *ee* isoliert.

Daraufhin haben wir erste kinetische Studien unternommen, um die relative Reaktivität der vier produktiven Kata-

lysatoren für die Reaktion von **1a** mit dem Cyclopropen **2a** unter den optimierten Reaktionsbedingungen zu untersuchen. In allen Fällen wurde das Aldehyd-Startmaterial zu Beginn der Reaktion schnell in das entsprechende Benzoin umgewandelt, dann folgte ein exponentieller Anstieg des Hydroacylierungsprodukts.^[17] Vergleicht man das kinetische Profil der Katalysatoren **4a**, **4b**, **5b** und **11a**,^[30] sieht man deutlich die Überlegenheit der 2,6-Dimethoxyphenyl-substituierten Katalysatoren über deren Mesityl-substituierte Ge- genstücke (Abbildung 3). Betrachtet man die TOF, die nach

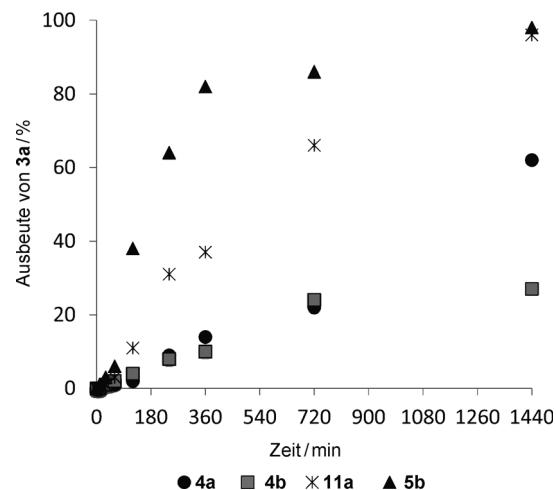
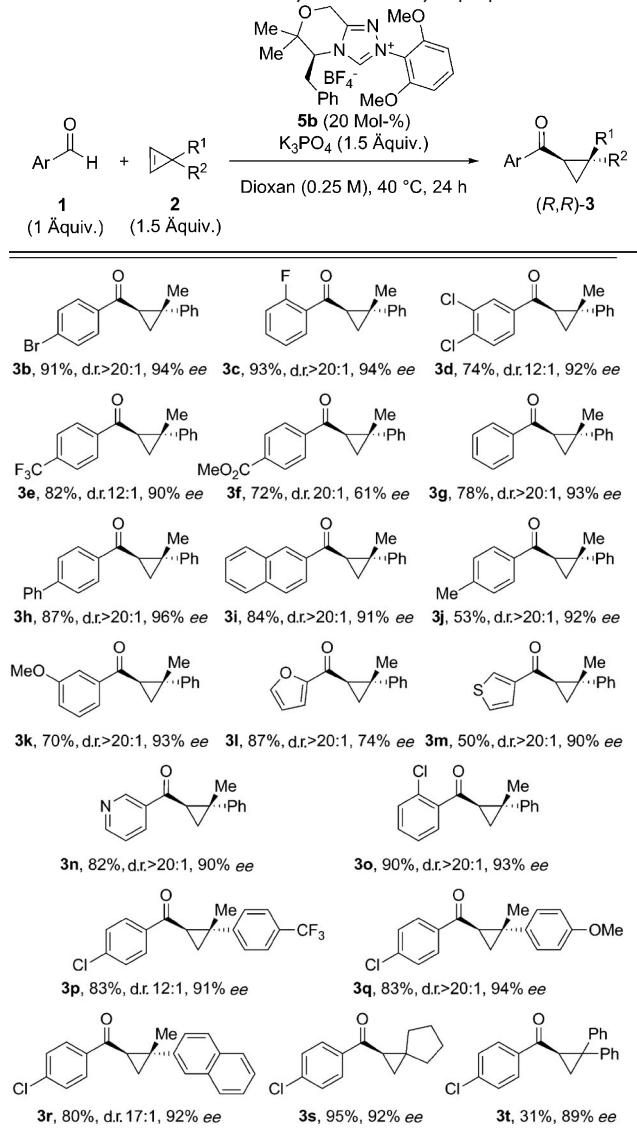


Abbildung 3. Kinetische Studien: Vergleich der Katalysatoren **4a**, **4b**, **11a** und **5b** in Bezug auf die Ausbeute an **3a**.

einem Umsatz von 20% berechnet wurde,^[17] ist klar ersichtlich, dass der Austausch der Mesitylgruppe gegen die 2,6-Dimethoxyphenyl-Gruppe zu einem etwa fünfachen Anstieg der Reaktivität und gleichzeitig zu einem größeren Energieunterschied zwischen den diastereomeren Übergangszuständen führt. Dieser Effekt zeigt sich besonders deutlich im Fall der Katalysatoren mit der *gem*-Dimethyl-Einheit im Morphin-Rückgrat. Dieser simultane Zuwachs bei Reaktivität und Enantioselektivität ist ausschließlich den elektronenschiebenden *ortho*-Substituenten zuzurechnen, da diese das *E*-konfigurierte Breslow-Intermediat stabilisieren und den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beschleunigen.

Die allgemeine Anwendbarkeit des neuen NHC-Katalysators **5b** in der asymmetrischen Hydroacylierung wurde mit einer Vielfalt an Substraten untersucht (Tabelle 2). Aromatische und heteroaromatische Aldehyde mit verschiedenen elektronischen Eigenschaften wurden in guter Ausbeute (50–93%) und, mit Ausnahme von **1f** (Ar=Benzoesäuremethylester) und **11** (Ar=Furan), ausgezeichneten Diastereo- und Enantioselektivitäten (d.r. $\geq 12:1$, 86–96% *ee*) umgesetzt. In gleicher Weise wiesen elektronisch verschiedene Cyclopropene einheitlich hervorragende Reaktivitäten und Selektivitäten in der Hydroacylierung auf (91–94% *ee*). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Cyclopropene mit identischer Substitution am C3 geeignete Reaktionspartner sind und dass die resultierenden Acylcyclopropane **3s–t** hoch selektiv erhalten werden können, allerdings mit

Tabelle 2: Variationen des Aldehyds und des Cyclopropens.

einer reduzierten Ausbeute für das Diphenyl-substituierte Cyclopropan **3t**.

Wir haben die ersten Synthesen für die *ortho,ortho'*-disubstituierten elektronenreichen Triazolium-Salze **5a-c** beschrieben und deren Nutzen in der Synthese von enantio-merenangereicherten Acylcyclopropanen gezeigt. Erste kinetische Untersuchungen haben gezeigt, dass die neuen Katalysatoren gleichzeitig die Reaktivität und die Selektivität erhöhen, was mit vorausgegangenen Rechnungen übereinstimmt. Wir denken, dass die 2,6-Dimethoxyphenyl-Gruppe einen wertvollen Zugewinn zum aktuellen Spektrum der NHC-Arylsubstituenten darstellt und das Potenzial hat, ein breit angewendetes Motiv in der Carben-Katalyse zu werden. Der positive Effekt auf Reaktivität und Enantioselektivität ist ein weiteres Zeugnis für die Leistungsfähigkeit und das Potenzial der NHCs und dürfte zu weiteren Anwendungen in unerforschten Gebieten der Organokatalyse führen.

Experimentelles

In ein Schlenk-Rohr mit Teflon-Schraubverschluss wurde im Handschuhkasten Aldehyd (0.500 mmol, 1.00 Äquiv.), $K_3\text{PO}_4$ (159 mg, 0.750 mmol, 1.50 Äquiv.) und das Triazolium-Salz **5b** (46.7 mg, 0.100 mmol, 20.0 Mol-%) eingewogen. Cyclopropen (0.750 mmol, 1.50 Äquiv.) wurde dann mit einer Spritze außerhalb des Handschuhkastens unter Argon-Gegenstrom zugegeben. Wasserfreies 1,4-Dioxan (2.0 mL, 0.25 M) wurde in das Reaktionsgefäß gegeben, dieses wurde verschlossen, und anschließend wurde auf 40 °C erhitzt. Nach 24 h wurde die Lösung mit CH_2Cl_2 verdünnt, durch eine kurze Säule mit Kieselgel filtriert und bei verminderter Druck konzentriert. Das entstehende gelbe Öl wurde durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt, um das *R,R*-Acylcyclopropan zu erhalten.

Eingegangen am 31. August 2011

Online veröffentlicht am 4. November 2011

Stichwörter: Cyclopropene · Enantioselektive Katalyse · Hydroacylierungen · N-heterocyclische Carbene · Organokatalyse

- [1] a) T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1943**, 63, 296; b) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719.
- [2] Umfangreiche Übersichten zur NHC-Organokatalyse: a) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988; b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606; c) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, 42, 55; d) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 77; e) H. U. Vorä, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, 44, 3; f) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 786; g) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5336; h) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *N-Heterocyclic Carbene as Organic Catalysts in N-Heterocyclic Carbene: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools* (Hrsg.: S. Díez-González), Royal Society of Chemistry, London, **2011**, S. 399; ein aktueller Übersichtsartikel zu physikochemischen Eigenschaften von NHCs: i) T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6940.
- [3] 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; d) I. Piel, M. Steinmetz, K. Hirano, R. Fröhlich, S. Grimm, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4983; eine verwandte Arbeit zur intramolekularen Hydroacylierung von Enolethern: e) J. He, S. Tang, J. Liu, Y. Su, X. Pan, X. She, *Tetrahedron* **2008**, 64, 8797. Siehe auch: f) N. Kuhl, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 573; g) M. Padmanabhan, A. T. Biju, F. Glorius, *Org. Lett.* **2011**, 13, 98; h) I. Piel, M. D. Pawelczyk, K. Hirano, R. Fröhlich, F. Glorius, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5475.
- [4] Ein Highlight zu diesem Thema: a) D. A. DiRocco, T. Rovis, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 8130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7982; ein Übersichtsartikel zur Verwendung unkonventioneller Reaktionspartner in der NHC-Organokatalyse: b) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, DOI: 10.1021/ar2000716.
- [5] X. Bugaut, F. Liu, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8130.
- [6] Übersichtsartikel zur Chemie der Cyclopropene: a) M. Nakamura, H. Isobe, E. Nakamura, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1295; b) J. M. Fox, N. Yan, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 719; c) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117; d) I. Marek, S. Simaan, A. Masarwa, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7364; ein weiteres Beispiel für

die Verwendung von Cyclopropenen in der Organokatalyse: e) S. Chuprakov, D. A. Malyshov, A. Trofimov, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14868.

[7] Übersichtsartikel zu bioaktiven Verbindungen mit Cyclopropan-Gruppen und deren Auftreten in Naturstoffen: a) J. Salaün, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1; b) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589; c) L. A. Wessjohann, W. Brandt, T. Thiemann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625; d) F. Brackmann, A. de Mejere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493.

[8] Eine verwandte Rh-katalysierte, hoch enantioselektive Hydroacylierung von Cyclopropenen: D. H. T. Phan, K. G. M. Kou, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16354. Während diese Reaktion gute Diastereoselektivitäten und ausgezeichnete Enantioselektivitäten liefert, ist sie aber auf *ortho*-substituierte Benzaldehyde beschränkt.

[9] Jüngste bahnbrechende Beispiele einer intramolekularen Reaktion: N. D. Shapiro, V. Rauniyar, G. L. Hamilton, J. Wu, F. D. Toste, *Nature* **2011**, *470*, 245.

[10] Trotz erheblicher Bemühungen mehrerer Gruppen bleibt beispielsweise die enantioselektive Addition von Homoenolaten an Carbonyle oder Imine eine Herausforderung: a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205; b) J. R. Struble, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 957; c) Y. Li, Z.-A. Zhao, H. He, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1885; d) Y. Matsuoka, Y. Ishida, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2985; e) B. Cardinal-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345; f) P. Zheng, C. A. Gondo, J. W. Bode, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 614; g) X. Zhao, D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12466; h) L.-H. Sun, L.-T. Shen, S. Ye, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10136.

[11] Einige asymmetrische NHC-katalysierte Reaktionen sind auf spezielle Klassen von Aldehyden beschränkt: mit Glyoxamiden: a) Q. Liu, S. Perreault, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14066; mit heteroaromatischen Aldehyden: b) D. Enders, J. Han, *Synthesis* **2008**, 3864; c) D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872; d) D. Enders, A. Grossmann, J. Fronert, G. Raabe, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6282.

[12] a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Rumsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1021; b) J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrer, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 61.

[13] Bahnbrechende Arbeiten hierzu: a) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217; b) R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1891; theoretische Untersuchungen zur Überlegenheit von Triazolium-Salzen über deren Thiazolium-Entsprechungen in asymmetrischen Reaktionen: c) T. Dudding, K. N. Houk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5770.

[14] Ausgewählte Beispiele zur Variation der chiralen Umgebung: a) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743; b) M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298; c) J. Pesch, K. Harms, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2025; d) S. M. Mennen, J. D. Gipson, Y. R. Kim, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1654; e) D. Enders, O. Niemeier, T. Balensiefer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1463; f) M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418; g) M. Wadamoto, E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10098; h) Y. Li, Z. Feng, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2008**, 2263; i) S. E. O'Toole, S. J. Connolly, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3584. Zu Effekten einer Fluorierung im Rückgrat: j) J. M. Um, D. A. DiRocco, E. L. Noey, T. Rovis, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11249 und Lit. [11c].

[15] a) J. Read de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6284; ein früher Übersichtsartikel zum Einfluss des aromatischen Substituenten an N1 in Triazolium-Salzen: b) T. Rovis, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 2; c) X.-L. Huang, L. He, P.-L. Shao, S. Ye, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 192; d) J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2011**, DOI: 10.1039/C1SC00397F; eine Übersicht speziell zur Reaktivität von Mesityl-substituierten Triazolium-Salzen: e) P.-C. Chiang, J. W. Bode, *TCI Mail* **2011**, *149*, 2.

[16] Eine weitere Verwendung von Triazolium-Salzen in der enantioselektiven Stetter-Reaktion mit Dehydroaminoäuren: T. Joussemae, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1410.

[17] Siehe Hintergrundinformationen für weitere Details. CCDC-842105, -842106 und -842107 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 erhältlich.

[18] Die Tatsache, dass externe Parameter wie Lösungsmittel einen geringen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Transformation ausüben, ist konsistent mit unserem vorgeschlagenen konzertierten Übergangszustand des enantioselektivitätsbestimmenden Hydroacylierungsschritts.

[19] Das Breslow-Intermediat nähert sich aus sterischen und elektronischen Gründen bevorzugt von der Seite der Methylgruppe. Vergleiche Lit. [5] für eine Diskussion der Diastereoselektivität der vorliegenden Reaktion.

[20] K. J. Hawkes, B. F. Yates, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5563.

[21] a) B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 371; b) B. E. Maki, A. Chan, K. A. Scheidt, *Synthesis* **2008**, 1306.

[22] Ein exzellenter Übersichtsartikel über Wirkungsweise und Stereoinduktion von Organokatalysatoren: a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; ein Übersichtsartikel über Wasserstoffbrücken in der Organokatalyse: b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

[23] Das Aldehyd-Startmaterial wird zu Beginn der Reaktion schnell in das entsprechenden Benzoin umgewandelt.

[24] Ein Beispiel für die verbesserte Reaktivität durch einen elektronenschiebenden Substituenten am NHC-Katalysator: C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1472.

[25] Eine allgemeine Methode zur Synthese von Triazolium-Salzen: J. R. Struble, J. W. Bode, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 362.

[26] Mesitylhydrazin ist als Hydrochlorid stabil und wird meist über einen mühsamen Prozess mit geringer Ausbeute (siehe Lit. [25]) hergestellt. Dieselbe Methode ist allerdings ineffizient für empfindlichere Hydrazine.

[27] a) J. P. Demers, D. H. Klaubert, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4933; eine Anwendung dieser Strategie in der Synthese von Mesitylhydrazin-Hydrochlorid: b) K. B. Ling, A. D. Smith, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 373.

[28] 2,6-Dimethoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid (**7**) zeigt ein einzigartiges Fragmentierungsmuster in der ESI-Massenspektrometrie; siehe die Hintergrundinformationen für Details. Eine Entschüttung bei 90°C führt ausschließlich zur Bildung des chlorierten Anilins **8**. Versuche, die Bildung von **8** durch weitere Absenkung der Temperatur und/oder Säuremenge zu verhindern, führte zu verringertem Umsatz des Startmaterials. Trifluoressigsäure und ZnBr₂ führten zu einer unvollständigen Abspaltung der primären Boc-Gruppe.

[29] Die Bildung des chlorierten Anilins **8** resultiert wahrscheinlich aus der Eliminierung von Ammoniak nach der Abspaltung der primären Boc-Gruppe, gefolgt von der Addition von Chlorid an das entstehende Azachinon. **8** war unreaktiv in den folgenden Syntheseschritten und konnte später leicht entfernt werden.

[30] Während der Optimierung der Reaktion haben wir beobachtet, dass das Gegenion des Triazolium-Salzes nur einen geringen Einfluss auf die Ausbeute und Enantioselektivität ausübt; siehe die Hintergrundinformationen für Details. Triazolium-Chloride und Tetrafluoroborate wurden in dieser Studie daher direkt miteinander verglichen.

[31] Die pseudo-axial stehende Phenylgruppe dürfte die Unterseite des Breslow-Intermediats blockieren und so zu einer geringeren Seitenselektivität führen. Weiterhin ist es auch möglich, dass nichtbindende Wechselwirkungen zwischen dem Phenyl-Substituenten des chiralen Katalysators und dem des Cyclopropens den *Si*-Angriff begünstigen und so die Stereokontrolle verringern.

[32] 4,4'-Dichlorodesoxybenzoin wurde als Nebenprodukt gebildet, der Mechanismus dieses Reaktionswegs ist allerdings noch unklar. Siehe die Hintergrundinformationen für Details.