

# Kooperative Katalyse mit N-heterocyclischen Carbenen

Michael H. Wang und Karl A. Scheidt\*

Kooperative Katalyse · N-heterocyclische Carbene ·  
Organokatalyse · Synthesemethoden

**D**ie Katalyse mit N-heterocyclischen Carbenen (NHC) hat sich in der organischen Synthese zu einer leistungsfähigen Strategie entwickelt, um komplexe Moleküle hauptsächlich durch Umpolungsverfahren aufzubauen. Diese einzigartigen Lewis-Basen wurden verwendet, um Acylanionen, Enolate und Homoenolate katalytisch zu generieren. Kürzlich wurde eine neue Strategie entwickelt, mit der die Anwendbarkeit der Carbenkatalyse bei Synthesen durch den wirksamen Einsatz zusätzlicher Aktivierungsarten erheblich erweitert werden konnte: die kooperative Katalyse. Durch die sorgfältige Auswahl von Cokatalysatoren können Reaktivitäten, Ausbeuten und Stereoselektivitäten verbessert werden. In einigen Fällen haben diese katalytischen Additive die Regioselektivität oder Diastereoselektivität verändert. In diesem Kurzaufsatz werden die neuesten Fortschritte bei der kooperativen Katalyse mit NHCs herausgestellt und die Gesamtentwicklung des Gebiets betrachtet.

## 1. Einleitung

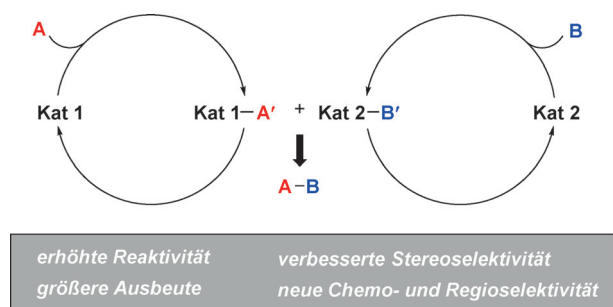
Die Entdeckung und Entwicklung von neuen Katalysatemethoden für die Herstellung von komplexen Molekülen stellt eine ständige Herausforderung dar. Die Forschung auf dem Gebiet der Katalyse hat zu wichtigen Entdeckungen geführt, die es Chemikern ermöglichen, Moleküle zu synthetisieren und Zugang zu Reaktionsarten zu haben, die anderenfalls nicht möglich sind. Insbesondere die N-heterocyclischen Carbene (NHCs) haben sich in den letzten Jahrzehnten zu leistungsfähigen und vielseitigen Katalysatoren entwickelt.<sup>[1]</sup> Diese biomimetischen Lewis-Basen, die durch Thiamin-abhängige enzymatische Prozesse inspiriert sind, wurden für die katalytische Erzeugung von Acylanionen, Enolaten und Homoenolaten verwendet, um zahlreiche hochwertige komplexe Produkte herzustellen.

Seit den frühen 2000er Jahren hat die rasante Forschung auf dem Gebiet der NHC-Organokatalyse eine große Vielfalt

an Katalysatorstrukturen für neue Wege in der Syntheseplanung hervorgebracht. Obwohl diese beeindruckenden Beiträge oftmals dazu dienen, die Grundprinzipien einer hypothesengetriebenen Entwicklung von Reaktionen aufzuzeigen, zielen sie auch darauf ab, den Arbeits- und Zeitaufwand zu minimieren und damit die Effizienz der Prozesse zu steigern. Auf jede veröffentlichte NHC-Reaktion kommen viele andere, die stark limitiert sind, z. B. hinsichtlich niedriger Ausbeuten, geringer Stereoselektivität, langsamer oder gar keiner Umsetzung. Die Standardansätze zur Behebung dieser Probleme beinhalten die Bewertung neuer Katalysatorstrukturen, die Anwendung verschiedener Lösungsmittel, die Untersuchung von Base- und Katalysatorstrukturen und die Modifizierung der Substrate. Im Bestreben, die Effizienz der NHC-Katalyse zu steigern und über Einzelkatalysatoren hinauszugehen, haben viele Gruppen auf diesem Gebiet die Strategie der kooperativen Katalyse erforscht. In kooperativen (synergetischen) Systemen aktivieren zwei individuelle Katalysatoren unabhängig voneinander unterschiedliche Substrate, um Produkte mit einer bemerkenswerten Effizienz und Selektivität zu generieren, die mit Einzelkatalysatorsystemen nicht realisierbar wären (Schema 1).<sup>[2]</sup> Die Zugabe des zweiten Katalysators ist oftmals operativ einfach, insbesondere bei Lewis/Brønsted-Säure-Cokatalysatoren, die leicht verfügbar sind.

Die Verwendung von mehreren verschiedenen Katalysatoren in einer einzigen Reaktion, um die gewünschten chemischen Umwandlungen zu erzielen, stellt einen der neuesten Fortschritte in der Organokatalyse dar.<sup>[3]</sup> Diese Katalysator-

[\*] Dr. M. H. Wang, Prof. K. A. Scheidt  
Department of Chemistry  
Center for Molecular Innovation and Drug Discovery  
Chemistry of Life Processes Institute  
Silverman Hall, Northwestern University  
Evanston, IL 60208 (USA)  
<http://sites.weinberg.northwestern.edu/scheidt/>  
E-Mail: [scheidt@northwestern.edu](mailto:scheidt@northwestern.edu)



**Schema 1.** Kooperative Katalyse.

systeme lassen sich mit enzymatischen Systemen vergleichen, in denen Substrate sequenzielle Veränderungen durchlaufen, die sowohl aus der spezifischen Substratausrichtung als auch aus der Geometrie der aktivierenden Gruppen innerhalb des aktiven Zentrums des Enzyms resultieren. Außerhalb der Enzym/Protein-Struktur könnten diese aktiven Zentren einfache Säure-Base-Reaktionen eingehen und sich schließlich gegenseitig auslöschen. Somit sind Systeme mit mehreren Katalysatoren, die ohne große tertiäre Proteinstrukturen zusammenwirken, unter Laborbedingungen schwer nachzubilden. Bei Standardreaktionen in Lösung kann die fehlende „Infrastruktur“, um die Katalysatoren stabil zu positionieren, und das häufige Auftreten von Zusammenstößen (Wechselwirkungen) zur Bildung von unproduktiven Katalysatoraggregaten führen. Aus diesen Gründen ist für die Entwicklung von Systemen mit mehreren Katalysatoren zur kooperativen Aktivierung ein Zusammenspiel aus Strategie und Empirismus bei der Bewertung von kompatiblen Systemen erforderlich, um letztendlich neue Reaktionen hervorzu- bringen.

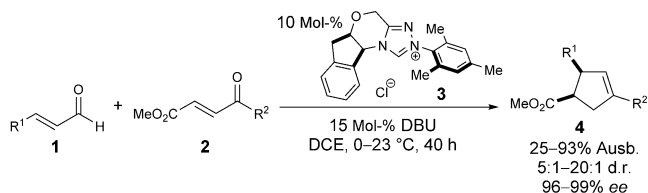
Es ist wichtig anzumerken, dass mit der rasant ansteigenden Komplexität der Katalysatorsysteme die verwendeten Klassifizierungen kaum Schritt halten können. In mehreren vorangegangenen Veröffentlichungen zu Systemen mit mehreren Katalysatoren wurde der Versuch unternommen, die Klassifizierung zu vereinfachen,<sup>[4]</sup> jedoch kann sich mit der stetig zunehmenden Komplexität dieser Systeme eine klare Unterscheidung als schwierig erweisen. Für die Verwendung in diesem Kurzaufsatz definieren wir die kooperative Katalyse als einen Prozess, bei dem zu Beginn einer Eintopfreaktion mehrere katalytische Spezies vorhanden sind und diese während der bindungsbildenden/stereodeterminierenden Hauptreaktion gleichzeitig das Nukleophil und das

Elektrophil aktivieren. Systeme, in denen unterschiedliche Katalysatoren nacheinander Intermediate generieren (z. B. Kaskaden- und Dominokatalyse)<sup>[2,5]</sup> wurden schon früher betrachtet und sind nicht Thema dieses Kurzaufsatzes. Zudem ist Folgendes anzumerken: Eines der entscheidenden Merkmale eines Katalysators besteht in seiner Fähigkeit, die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Bei vielen der folgenden Beispiele sind gründliche kinetische Untersuchungen zum Einfluss des Cokatalysators auf die Reaktionsgeschwindigkeit nicht leicht verfügbar. Jedoch führte die Zugabe dieser zweiten Spezies zu beobachtbaren Verbesserungen (z. B. der Ausbeute oder der Stereoselektivität), die sich aus der erhöhten Geschwindigkeit des bevorzugten Reaktionsweges ergeben.

## 2. Kooperative NHC-Katalyse

### 2.1. Kooperative NHC/Lewis-Säure-Katalyse

Die kooperative Katalyse mit NHC/Lewis-Säure hat sich zu einer weitverbreiteten und leistungsfähigen Strategie für die Verbesserung von Ausbeute und Selektivität entwickelt.<sup>[6]</sup> Lewis-Säure-Cokatalysatoren steigern die Reaktivität durch eine Kombination aus elektrophiler Aktivierung und koordinativer Ausrichtung des Übergangszustands. Im Jahr 2010 haben wir den ersten Bericht über eine kooperative NHC/Lewis-Säure-Katalyse veröffentlicht, bei der NHCs und Titan verwendet wurden, um substituierte Cyclopentene zugänglich zu machen.<sup>[7]</sup> Zuvor hatten Nair und Mitarbeiter über die Erzeugung von *trans*-1,3,4-trisubstituierten Cyclopenten als Racemat berichtet.<sup>[8]</sup> Später gelang es Bode und Mitarbeitern, die Reaktion unter Verwendung eines chiralen NHC asymmetrisch durchzuführen und auch *cis*-1,3,4-trisubstituierte Cyclopentene **4** zu erzeugen (Schema 2).<sup>[9]</sup>



**Schema 2.** Enantioselective Synthese von *cis*-Cyclopenten. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DCE = 1,2-Dichlorethan.

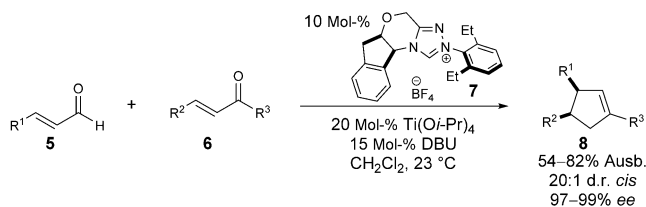


Michael Wang absolvierte ein Bachelorstudium an der Washington University in St. Louis und studierte anschließend Chemie an der Northwestern University, wo er auch unter der Leitung von Prof. Karl Scheidt promovierte. In seiner Doktorarbeit befasste er sich mit der Entwicklung neuer enantioselektiver NHC-Methoden.



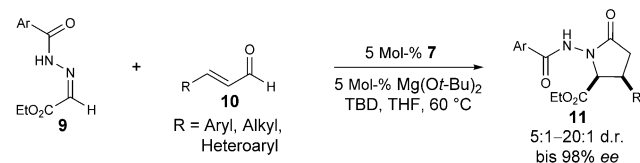
Karl Scheidt ist Professor für Chemie und Direktor des Center for Molecular Innovation and Drug Discovery an der Northwestern University. Seine Forschungen gelten der Entwicklung von neuen katalytischen Umwandlungen und deren Anwendung in der Synthese von biologisch aktiven Molekülen mit potenziellen translatorischen Endpunkten.

Bei Fehlen eines Lewis-Säure-Cokatalysators beobachteten wir, ähnlich wie Nair, zumeist die *trans*-Produkte. Überraschenderweise führte die Zugabe von 20 Mol-%  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  zu einer Umkehrung der Diastereoselektivität und zur Bildung des *cis*-Isomers mit einer hervorragenden Enantioselektivität von  $>20:1$  (Schema 3). Computerstudien von Domingo und Mitarbeitern stützten weiter die Hypothese, dass die Cokatalysatoren die Wechselwirkung zwischen dem Breslow-Intermediat und dem Elektrophil fördern und es so für die *cis*-stereoselektive C-C-Bindungsbildung ausrichten.<sup>[10]</sup>



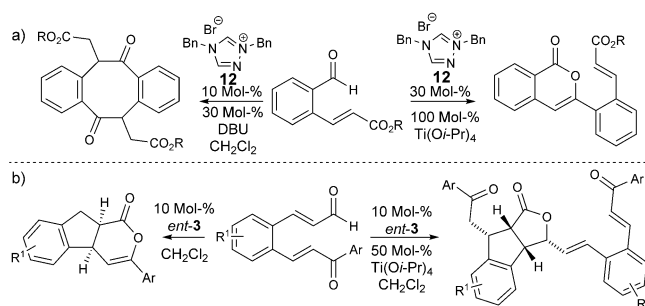
**Schema 3.** Umkehr der Stereoselektivität durch kooperative Katalyse.

Kurz nach dieser ersten Publikation berichteten wir über ein kooperatives NHC-Magnesium-System für die Addition von Homo-enolaten an Hydrazone **9** (Schema 4).<sup>[11]</sup> Andere untersuchte Lewis-Säuren, z. B. Lanthanoid-, Zink-, Kupfer- und Nickelsalze, hemmten die Reaktion. Bei der Optimierung stellte sich heraus, dass 5 Mol-% Mg-Lewis-Säure zu einer erheblichen Steigerung der Ausbeute und zu Verbesserungen der Diastereoselektivität und Enantioselektivität führen.



**Schema 4.** Gesteigerte Reaktivität durch kooperative Katalyse. TBD = 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en.

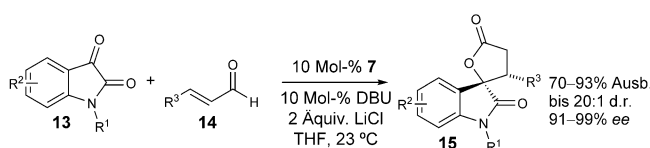
In eindrucksvolleren Beispielen zeigte sich, dass durch die kooperative Katalyse Reaktionswege zugänglich werden, die mit einem einfachen Katalysatorsystem überhaupt nicht oder nur mit geringer Effizienz ablaufen. Zhao und Mitarbeiter wiesen den positiven Effekt eines Lewis-Säure-Cokatalysators auf die Synthese von Benzofuran- und Indol-haltigen  $\epsilon$ -Lactonen nach. Die Zugabe von  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  förderte die Lactonbildung gegenüber dem konkurrierenden spirocyclischen Reaktionsweg und führte zu erheblich besseren Ausbeuten.<sup>[12]</sup> In anderen Fällen kann die Zugabe einer Lewis-Säure eine völlig neue Reaktivität bewirken. Gravel und Team berichteten über eine Dimerisierung von 2-Formylcinnamat unter Bildung von achtingliedrigen cyclischen Produkten (Schema 5a).<sup>[13]</sup> Cheng und Mitarbeiter fanden, dass durch die Zugabe einer Titan-Lewis-Säure eine alternative



**Schema 5.** Neue Reaktionswege durch Aktivierung mit Lewis-Säuren. Bn = Benzyl.

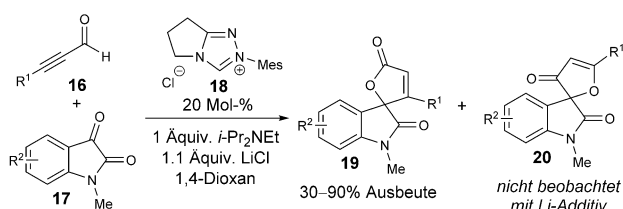
Dimerisierung gefördert wird, bei der unter Abspaltung eines Acetatbausteins Chromenone gebildet werden (Schema 5a).<sup>[14]</sup> Zuvor hatte unsere Gruppe über eine NHC-katalysierte intramolekulare Michael-Reaktion berichtet, die mit hoher Enantioselektivität zu Ringsystemen führt (Schema 5b).<sup>[15]</sup> Cheng und Mitarbeiter entdeckten, dass die Zugabe einer Titan-Lewis-Säure eine intermolekulare Dimerisierung fördert (Schema 5b).<sup>[16]</sup>

Stark chelatisierende Substrate waren ein vorrangiges Ziel für die kooperative NHC/Lewis-Säure-Katalyse. Isatine besitzen eine starre 1,2-Dicarbonylstruktur und verfügen daher über zwei potenzielle Bindungsmöglichkeiten für Lewis-Säuren. Darüber hinaus dienen Isatine auch als Substrate, um privilegierte Spirooxindolstrukturen zugänglich zu machen.<sup>[17]</sup> Die ersten Versuche, Spirooxindole aus Cinnamaldehyd und *N*-Methylisatin zu erzeugen, führten zu 1:1 d.r. und 34 % ee. Bemerkenswerterweise bewirkte die Zugabe von LiCl (in diesem Fall 2 Äquiv.) eine erhebliche Steigerung sowohl der Diastereoselektivität als auch der Enantioselektivität (Schema 6).<sup>[18]</sup> Bei Kontrollreaktionen zeigte sich, dass der Austausch von Lithium gegen verschiedene Lewis-Säuren ( $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ ) oder die Sequestrierung mit Kronenether zu einer geringeren Enantioselektivität führte.



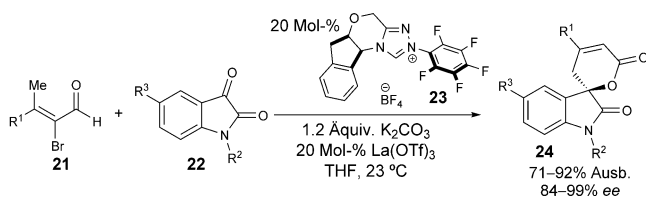
**Schema 6.** Homo-enolat-Anellierung mit Isatinen.

Die Gruppen von Lu und Du verwendeten die kooperative Katalyse, um die Chemoselektivität in einem verwandten Prozess zu verbessern.<sup>[19]</sup> Die Reaktion von Inalen und Isatinen in Gegenwart von NHCs ergab Gemische von Produkten einer Allenolat-Addition oder einer Acylanion-Addition. Durch Zugabe von LiCl wurde das Isatin aktiviert, und es lief ausschließlich die Reaktion über den Allenolat-Weg ab, wodurch die Ausbeute von **19** erhöht wurde (Schema 7). Da in diesen Untersuchungen nur achirale Pyrrololiumverbindungen verwendet wurden, muss eine asymmetrische Variante noch erforscht werden.



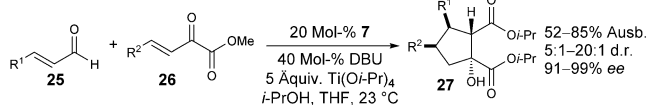
**Schema 7.** Anellierung von Inalen und Isatinen. Mes = Mesityl.

Als Erweiterung der kooperativen Katalyse mit Isatinen verwendeten Yao und Mitarbeiter für eine analoge Anellierung 2-Bromenale als Vinylenolat-Äquivalente.<sup>[20]</sup> Sie fanden auch heraus, dass die Zugabe einer Lewis-Säure zu einer Steigerung der Ausbeute und zu einer erheblichen Verbesserung der Enantioselektivität führte, wobei sich  $\text{La}(\text{OTf})_3$  als optimaler Cokatalysator erwies (Schema 8). Diese Methode ermöglicht die Erzeugung von  $\gamma$ -Nukleophilen in situ, ohne dass ein externes Oxidans erforderlich ist. Ye und Mitarbeiter waren in der Lage, ähnliche Produkte aus Enalen, die an der  $\gamma$ -Position eine Carbonat-Abgangsgruppe enthalten, herzustellen. Des Weiteren beobachteten sie bei der Synthese von spirocyclischen Oxindolodihydropyranonen eine Zunahme der Ausbeute und Enantioselektivität bei Zugabe einer Magnesium-Lewis-Säure.<sup>[21]</sup>



**Schema 8.** Synthese von Oxindol-Dihydropyranon-Spirocyclen. Tf = Trifluormethansulfonyl.

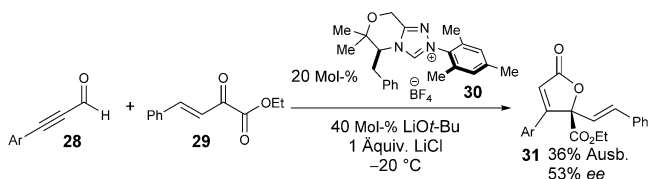
Eine weitere Klasse von Carbonylsystemen, die in NHC-Homoenolatreaktionen untersucht wurden, sind die  $\alpha$ -Ketoester. Normalerweise gehen diese aktivierten Ketone 1,2-Additionen über Homoenolate ein, so wie es von unserer Gruppe beobachtet wurde, wenn ungesättigte  $\alpha$ -Ketoester als Elektrophile für Homoenolat-Anellierungen verwendet wurden. Bei Zugabe einer Lewis-Säure wurde jedoch als einziges Diastereomer das Cyclopentanolprodukt (**27**) isoliert, das aus der 1,4-Homoenolat-Addition resultiert (Schema 9).<sup>[22]</sup> Die Reaktion wurde durch Erhöhen der Menge an Lewis-Säure und die Zugabe von Isopropylalkohol optimiert. Beim Erhöhen der Menge an Isopropylalkohol nahm die



**Schema 9.** Konjugierte Homoenolat-Addition unter NHC/Lewis-Säure-Katalyse.

Geschwindigkeit der Umesterung zu, und auch die Diastereoselektivität und Enantioselektivität wurden verbessert.

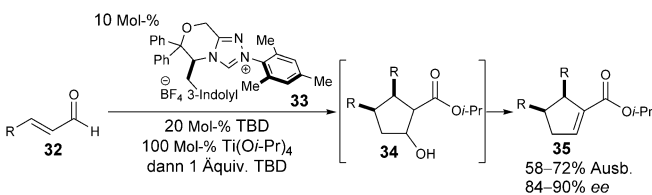
Bei der Anwendung einer kooperativen Katalyse auf Inale beobachteten She und Mitarbeiter bei der Zugabe von Lewis-Säuren erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten.<sup>[23]</sup> Interessanterweise gingen die Allenolat-Intermediate die gewünschte 1,2-Addition an  $\alpha$ -Ketoester mit LiCl als Additiv ein, während die Zugabe von  $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ , einer anderen häufig verwendeten Lewis-Säure, nur zur Wiederherstellung des Ausgangsstoffs führte. Obwohl ein Großteil der Studie der racemischen Synthese von Cyclopropanonen gewidmet war, wurde auch nachgewiesen, dass unter Verwendung von NHCs ein gewisses Maß an Enantioselektivität möglich ist (Schema 10).



**Schema 10.** Kooperative Katalyse mit Allenolaten.

Im Jahr 2011 nutzte unsere Gruppe die kooperative NHC/Lewis-Säure-Katalyse, um selektiv 1,4-Additionen von Homoenolaten an Enale zu realisieren. Frühe Berichte über NHC-Homoenolatreaktionen betrafen Variationen von Cinnamaldehyd-Dimerisierungen und 1,2-Additionen an Carbonylelektrophile.<sup>[24]</sup> Bei den wenigen Beispielen von 1,4-Additionen mit Homoenolaten wurden entweder Chalcone<sup>[8,25]</sup> mit sterisch gehinderten Carbonylbausteinen oder 4-Oxybutenone verwendet,<sup>[9,26]</sup> die an der 4-Position stark elektronenziehende Gruppen aufweisen. Wir vermuteten, dass eine Lewis-Säure sowohl an das erweiterte Breslow-Intermediat als auch an ein weiteres Äquivalent des Ausgangsstoffs koordinieren kann, wodurch die Bildung eines organisierten C-C-bindungsbildenden Übergangszustands gefördert wird. Dadurch würde das nukleophile  $\beta$ -Kohlenstoffatom des Homoenolats effektiv zum  $\beta$ -Kohlenstoffatom des Enals ausgerichtet werden, wodurch die Reaktivität von der 1,2- zur 1,4-Addition verschoben wird. Erfreulicherweise wurde durch die Zugabe einer Titan-Lewis-Säure diese bemerkenswerte Umkehr der Regioselektivität möglich (Schema 11).<sup>[27]</sup>

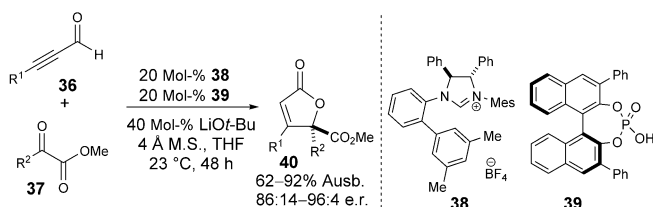
Obwohl chirale Phosphorsäuren für die Aktivierung von Carbonylverbindungen, Iminen, Olefinen und anderen Le-



**Schema 11.** Kooperative NHC/Lewis-Katalyse in der Dimerisierung von Enalen.



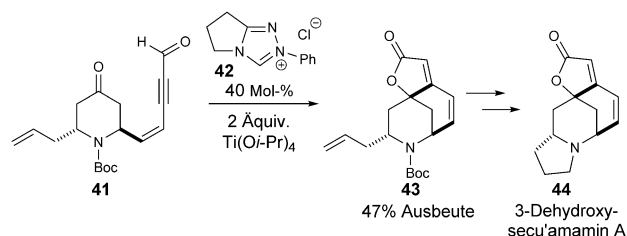
wis-Base-Funktionen umfassend untersucht wurden,<sup>[28]</sup> sind sie aufgrund ihrer starken Azidität mit NHCs nicht kompatibel. 2014 entdeckte unsere Gruppe, dass Alkine unter Einwirkung des Pyrroliumkatalysators **38** und der chiralen Phosphorsäure **39** in Anwesenheit von LiOt-Bu-Base [3+2]-Anellierungen mit  $\alpha$ -Ketoestern eingingen, wobei Butenolide mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität gebildet wurden (Schema 12).<sup>[29]</sup> Weitere Untersuchungen der Base zeigten,



**Schema 12.** Kooperative Katalyse mit NHC/chiraler Phosphorsäure. M.S. = Molsiebe.

dass das Lithiumkation für die gewünschte Reaktivität von entscheidender Bedeutung war. Wurde es gegen NaOt-Bu oder Mg(Ot-Bu)<sub>2</sub> ausgetauscht, ergab sich nicht das gewünschte Produkt. Die Lithium-Lewis-Säure agiert als intermediäre chelatbildende Verbindung für das chirale Phosphat und den  $\alpha$ -Ketoester und ermöglicht eine Synergie zwischen chiralen Phosphaten und der Carbenkatalyse.

Snyder und Mitarbeitern gelang es in eleganter Weise, den präparativen Nutzen der NHC/Lewis-Säure-Katalyse aufzuzeigen, indem sie einen kooperativen Ansatz für die Synthese des tricyclischen Kerns (**43**) der Securinega-Alkaloide verwendeten (Schema 13).<sup>[30]</sup> Mit den Standardmethoden zur



**Schema 13.** Kooperative NHC-Katalyse in der Totalsynthese. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

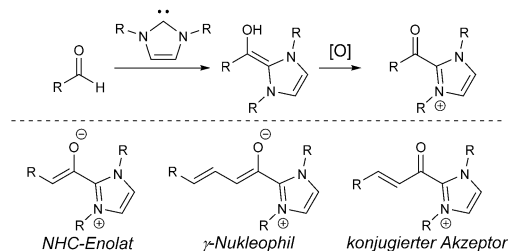
Optimierung, wie z. B. Variieren von Lösungsmittel, Temperatur, Katalysatorstruktur und Katalysatorgegenion, gelang es nicht, eine Ausbeute von mehr als 10 % zu erreichen. Nur bei Zugabe eines Titan-Cokatalysators (Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub>) konnten sie eine vollständige Umsetzung und höhere Ausbeuten beobachten.

Lewis-Säuren sind auch kompatibel mit NHCs, wenn Carbene als Brønsted-Base-Katalysator verwendet werden. Bei der Untersuchung von Carben-katalysierten konjugierten Additionen von Alkoholen an Enone stellte unsere Gruppe eine erhebliche Steigerung der Ausbeute fest, wenn *n*-BuLi verwendet wurde, um die aktive Carbenspezies aus Pyrro-

liumsalzen zu erzeugen. Bei der Untersuchung des Einflusses des Kations konnte gezeigt werden, dass 1 Äquiv. LiCl optimal war, um die NHC-katalysierte konjugierte Addition zu fördern.<sup>[31]</sup>

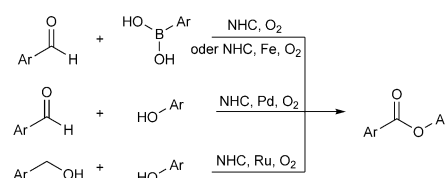
## 2.2. Oxidative NHC-Katalyse

Eine andere Art der NHC-Katalyse, bei der die Vorteile einer zweiten Aktivierungsart genutzt werden, ist die oxidative NHC-Katalyse. Bei diesen Reaktionen geht das Breslow-Intermediat<sup>[32]</sup> eine Oxidation zum Acylpyrrolium ein, welches dann die Enolatreaktivität bewirkt oder die 1,4-Addition eines Nukleophils fördert (Schema 14), wobei der Umpolungscharakter der NHC-Intermediate aufgehoben wird.



**Schema 14.** Allgemeine Arten der oxidativen NHC-Katalyse.

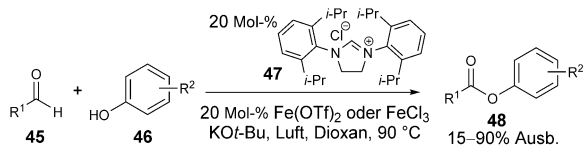
Es gibt einige Berichte zur Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Oxidantien.<sup>[33]</sup> Einige Gruppen haben nun Methoden entwickelt, mit denen katalytische Reaktionswege möglich sind. Beispielsweise gelang es Arnand und Mitarbeitern, Arylester aus Boronsäuren zu erzeugen (Schema 15).<sup>[34]</sup> Dies war die Abwandlung einer früheren



**Schema 15.** Oxidative Veresterung.

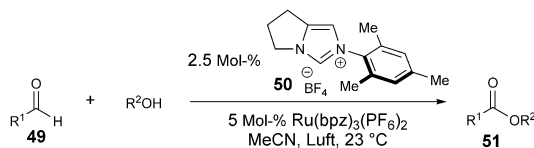
Entdeckung von Gois und Mitarbeitern, die einen Eisen-NHC-Komplex verwendeten, um dieselbe Umwandlung zu realisieren.<sup>[35]</sup> Chen gelang es, die gleichen Produkte (Arylester) durch eine oxidative Palladium/NHC-Veresterung von Aldehyden und Phenolen zugänglich zu machen.<sup>[36]</sup> Anschließend verwendeten Pan und Zhang Ruthenium und NHCs, um aus Benzylalkoholen und Phenolen Arylbenzoate zu generieren.<sup>[37]</sup> In all diesen Fällen besteht die Möglichkeit, dass der NHC-Metall-Komplex für die oxidative Veresterung verantwortlich ist, da NHCs hervorragende Liganden für Übergangsmetalle sind. Alternativ könnten zwei unabhängige Katalysatoren kooperativ wirken.

Auch Ein-Elektronen-Oxidantien sind mit der NHC-Katalyse kompatibel. Gois und Mitarbeiter berichteten über die Synthese von Estern aus Cinnamaldehyd und Benzaldehyd-derivaten (Schema 16).<sup>[38]</sup> Durch Verwendung von NHC und Eisen in äquimolaren Mengen lassen sich unter aeroben Bedingungen Arylcinnamate und Arylbenzoate mit guten Ausbeuten herstellen.



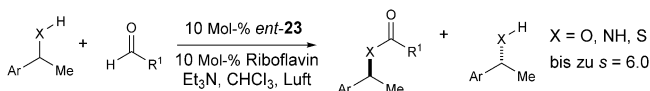
**Schema 16.** NHC/Eisen-katalysierte Veresterung.

2013 kombinierte die Gruppe von Studer in raffinierter Weise die NHC-Katalyse mit der Ruthenium-Redoxkatalyse.<sup>[39]</sup> Unter Verwendung von Luft als terminales Oxidans oxidierte der Ruthenium-Cokatalysator in einem Ein-Elektronen-Transfer effektiv das Breslow-Intermediat, wobei eine große Bandbreite an Aryl- und Heteroarylestern entstand (**51**; Schema 17). Leider führten Versuche mit aliphatischen Aldehyden vorwiegend zu Säureprodukten, resultierend aus einer Überoxidation. Dieses Ergebnis wurde zum Positiven genutzt, indem der Ru-Cokatalysator entfernt wurde, um mittels aerober Oxidation Säuren herzustellen.



**Schema 17.** Ruthenium-katalysierte Oxidation von Breslow-Intermediaten. bpz = 2,2'-Bipyrazin.

Eine weitere Anwendung der oxidativen kooperativen NHC-Katalyse besteht potenziell in der kinetischen Racematspaltung, wenn chirale Carbene verwendet werden. Der Gruppe von Iida und Yashima gelang mittels selektiver Acylierung die Racematspaltung von Alkoholen, Aminen und Thiole. Mit ihrem kooperativen Tripyrrolium/Riboflavin-System konnten sie Ester, Amide und Thioester mit einer Selektivität von bis zu  $s = 6.0$  generieren (Schema 18).<sup>[40]</sup>

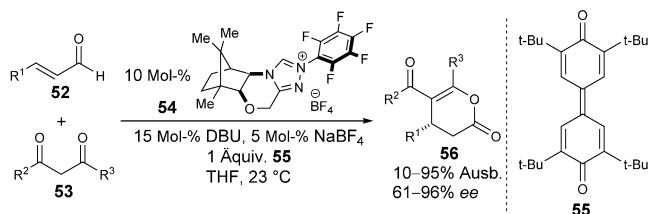


**Schema 18.** NHC/Riboflavin-katalysierte kinetische Racematspaltung.

### 2.3. Oxidative kooperative NHC/Lewis-Säure-Katalyse

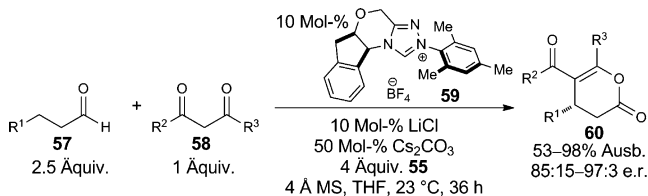
Seit den ersten Veröffentlichungen zur kooperativen NHC-Katalyse aus dem Jahr 2010<sup>[7,11]</sup> wurden Lewis-Säuren

auch in andere Aktivierungsarten integriert, die über die NHC-Homoenolatreaktivität hinausgehen. Die Vorzüge dieser einfachen Additive wurden für die oxidative NHC-Katalyse genutzt, bei der das Carben als katalytische Quelle eines chiralen Auxiliars für konjugierte Additionen fungiert. Ma und Mitarbeiter haben gezeigt, dass ein einziges Substrat verschiedene Reaktionswege einschlagen kann, wobei in Abhängigkeit von der Anwendung entweder oxidativer Bedingungen oder einer Lewis-Säure-Aktivierung 2H-Pyran-2-one oder chirale Dihydropyranone entstehen.<sup>[41]</sup> Schon 2011 veröffentlichten You und Mitarbeiter eine oxidative NHC-katalysierte Anellierung mit Enalen und 1,3-Dicarbonylverbindungen (Schema 19).<sup>[42]</sup> Sie stellten eine erhebliche Zunahme der Ausbeute (von 59 % auf 80 %) und der Enantioselektivität (von 45 % *ee* auf 94 % *ee*) fest, wenn NaBF<sub>4</sub> als ein Lewis-Säure-Additiv verwendet wurde.



**Schema 19.** Oxidative NHC/Lewis-Säure-katalysierte Anellierung.

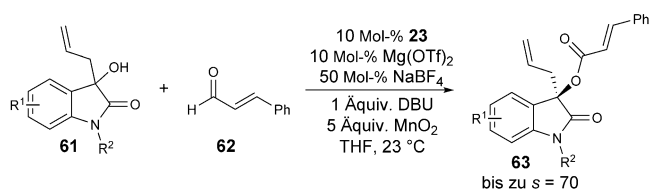
Mit mehr Äquivalenten eines Oxidans gelang Chi und Mitarbeitern eine ähnliche Umwandlung mit gesättigten Aldehyden. Sie entdeckten, dass bei Verwendung des von Aminoindanol abgeleiteten Pyrrolium-Präkatalysators **59** 10 Mol-% LiCl als Additiv in Kombination mit 4-Å-Molekularsieben optimal waren (Schema 20).<sup>[43]</sup>



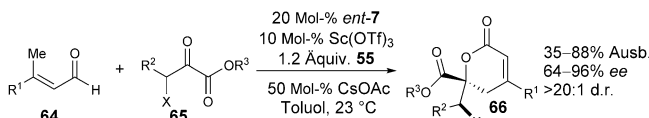
**Schema 20.** Oxidative NHC/Lewis-Säure-katalysierte Anellierung mit gesättigten Aldehyden.

Eine einzigartige Anwendung der oxidativen NHC-Katalyse besteht in der kinetischen Racematspaltung von Alkoholen. Unter Verwendung von chiralen NHCs gelang Zhao und Mitarbeitern die Erzeugung von chiralen Acylpyrroliumverbindungen, die dann mit einer hohen Selektivität als asymmetrische Acyltransferkatalysatoren für 3-Hydroxy-substituierte Oxindole fungieren konnten (Schema 21).<sup>[44]</sup> Interessanterweise stellte sich heraus, dass durch Zugabe von NaBF<sub>4</sub> und Mg(OTf)<sub>2</sub>, einem dualen Lewis-Säure-System, die maximale Steigerung von Ausbeute und Selektivität erreicht werden konnte.<sup>[45]</sup>

Kürzlich veröffentlichten Wang und Mitarbeiter die dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) von  $\beta$ -Halo-



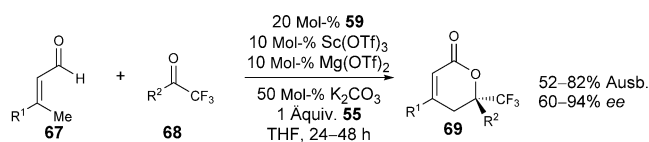
**Schema 21.** Kinetische Racematspaltung von Alkoholen über die oxidative kooperative NHC/Lewis-Säure-Katalyse.



**Schema 22.** Oxidative NHC/Lewis-Säure-katalysierte DKR.

gen- $\alpha$ -ketoestern (Schema 22).<sup>[46]</sup> Die Zugabe einer Scandium-Lewis-Säure führte zu einer beachtlichen Erhöhung der Enantioselektivität der Reaktion (79 auf 94% *ee*). Der Lewis-Säure-Cokatalysator verstärkte die chirale Induktion des NHC durch Koordination sowohl an das NHC-gebundene Nukleophil als auch an das Carbonylelektrophil.

Die Herstellung von  $\gamma$ -Nukleophilen durch oxidative NHC-Reaktionen wurde intensiv untersucht, jedoch stellt die Kontrolle der Enantioselektivität im C-C-bindungsbildenden Schritt eine große Herausforderung dar. Chi und Mitarbeiter setzten die Leistungsfähigkeit von Lewis-Säuren effektiv ein, um den Übergangszustand zu organisieren und realisierten die erste hochgradig enantioselektive NHC-katalysierte  $\gamma$ -Addition von Enalen (Schema 23).<sup>[47]</sup> Sie stellten fest, dass die

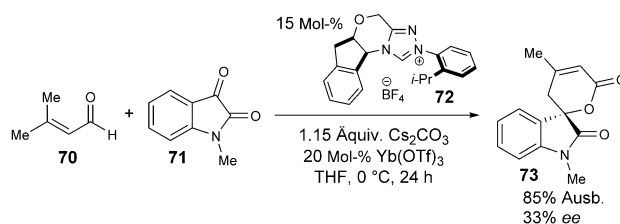


**Schema 23.** Oxidative NHC/Lewis-Säure-katalysierte  $\gamma$ -Addition.

Kombination von Scandium- und Magnesiumsalzen, ein weiteres duales Lewis-Säure-System, im Vergleich zur einzelnen Zugabe nur eines der beiden Salze zu einer kleinen, aber beständigen Zunahme der Enantioselektivität führt.

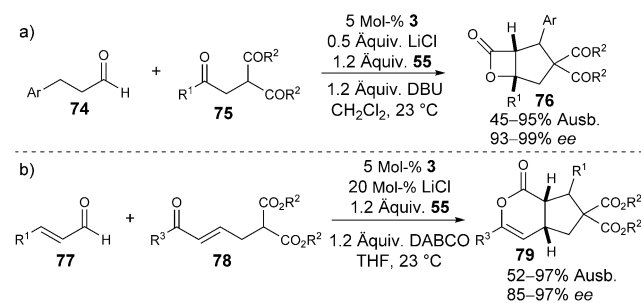
In einer späteren Studie beschrieben Yao und Mitarbeiter eine Variante ihrer oxidativen  $\gamma$ -Addition mit einem chiralen NHC.<sup>[48]</sup> Sie lieferten ein Beispiel für die kooperative NHC/Lewis-Säure-Katalyse, indem sie Yb(OTf)<sub>3</sub> bei dieser Umwandlung einsetzten (Schema 24). Leider fehlt eine Diskussion, wie sich dieses Additiv auf die Ausbeute und die Selektivität auswirkt, ferner blieb dieses kooperative System auf ein Beispiel beschränkt.

Neben seiner positiven Wirkung auf die nukleophile Reaktivität kann die oxidative kooperative NHC-Katalyse auch als einzigartige Methode für eine LUMO-Aktivierung dienen. Studer und Team verwendeten LiCl-Additive, um die



**Schema 24.** Kooperative NHC-Katalyse mit Ytterbium.

Elektrophilie von ungesättigten Acylpyrroliumverbindungen zu steigern. Ihre ersten Ergebnisse zeigten bei der Synthese von  $\beta$ -Lactonen **76** moderat verbesserte Ausbeuten und eine bedeutsame Verbesserung der Enantioselektivität (Schema 25a).<sup>[49]</sup> In einer Folgestudie verlängerten sie die Alkylkette des sekundären Nukleophils und fügten ungesättigte Einheiten hinzu, wodurch die Synthese der  $\delta$ -Lactone **79** möglich wurde (Schema 25b).<sup>[50]</sup> Ye und Mitarbeiter veröffentlichten kurz darauf ähnliche Ergebnisse, die den Befund stützten, dass durch die Zugabe einer Lewis-Säure die Enantioselektivität drastisch gesteigert wird.<sup>[51]</sup>

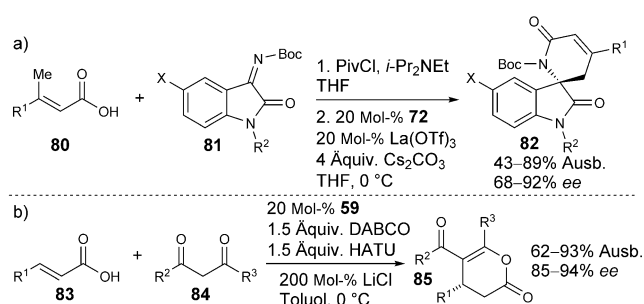


**Schema 25.** Oxidative NHC/Lewis-Säure-katalysierte Lactonisierung. DABCO = Diazabicyclo[2.2.2]octan.

Eine Alternative zu externen Oxidantien für die Realisierung der oxidativen NHC-Katalyse stellt die Aktivierung von ungesättigten Säuren dar. In einem Beispiel erzeugten Ye und Mitarbeiter ein gemischtes Anhydrid, um Säuren für die nukleophile NHC-Addition zu aktivieren. Bei der sich anschließenden Acylpyrroliumdienolat-Addition an Isatin-abgeleitete Imine wurden Spirooxindole mit guten Ausbeuten und einer guten Enantioselektivität hergestellt (Schema 26a).<sup>[52]</sup> Im Gegenzug beschrieben Yao und Mitarbeiter einen Ansatz mit einem gemischten Anhydrid, bei dem ungesättigte Säuren für die Anellierung mit 1,3-Dicarbonylnukleophilen aktiviert wurden (Schema 26b).<sup>[53]</sup>

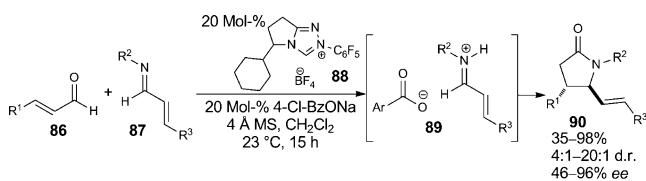
#### 2.4. Kooperative NHC/Brønsted-Säure-Katalyse

Die Realisierung der kooperativen NHC/Lewis-Säure-Katalyse ebnete den Weg für die Einführung anderer neuer Aktivierungsmethoden in die Carbenkatalyse, die anfangs als nicht kompatibel erschienen. Brønsted-Säuren können bei der Carbonylaktivierung besonders von Nutzen sein. Jedoch



**Schema 26.** Oxidative kooperative Katalyse durch Aktivierung von ungesättigten Säuren. HATU = *O*-(Benzotriazol-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, Piv = Pivaloyl.

stellt deren praktische Anwendung mit NHCs in einem kooperativen System eine beträchtliche Herausforderung dar, weil Carbene dafür anfällig sind, durch gewöhnliche Säure-Base-Reaktionen abgefangen zu werden. Zudem ist eine ähnliche Anfälligkeit gegeben, wenn eine Reaktion von der Zugabe einer Base abhängt, um ein Pyrroliumsals zu deprotonieren und den aktiven Katalysator zu bilden. Trotz dieser Hindernisse fanden Rovis und Mitarbeiter heraus, dass bei Verwendung eines schwachen Benzoatsalzes als Base zur Deprotonierung des Pyrroliumsals die konjugierte Säure wiederum das sekundäre Iminelektrophil für die Homoeno-  
lataddition aktivieren konnte (Schema 27).<sup>[54]</sup>



**Schema 27.** Kooperative NHC/Brønsted-Säure-Katalyse.

In ähnlicher Weise verwendeten Chi und Mitarbeiter die konjugierte Säure einer Base, um in situ ein reaktives Elektrophil zu generieren.<sup>[55]</sup> Die Säure wird durch Deprotonierung des Pyrroliumsals erzeugt und fördert dann die Bildung eines Iminiumintermediats aus dem *N,O*-Acetal **92** (Schema 28). Stärkere Basen führten zu geringeren Ausbeuten, was vermutlich auf die mangelnde Bildung des Iminiumintermediats zurückzuführen ist. Ohne Basen fand überhaupt keine Reaktion statt.

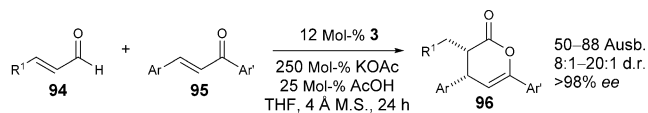


**Schema 28.** Synthese von  $\beta$ -Aminoestern.

Bei anderen Beispielen für die kooperative NHC/Brønsted-Säure-Katalyse kamen Säureadditive statt konjugierte Säuren von Basen zum Einsatz. Rovis und DiRocco zeigten

z. B., dass Catechol die katalytische Aktivität von NHCs bei der Addition von Acylanionen an Nitroalkene stark verbessert.<sup>[56]</sup> Es wurde angenommen, dass Catechol die Reaktion beschleunigt, indem der Protonentransfer zur Erzeugung des Breslow-Intermediats erleichtert wird. Rodriguez, Coquerel und Mitarbeiter zeigten, dass die Zugabe von Essigsäure, um den Carbenkatalysator als Pyrroliumsals zu maskieren, die Stereoselektivität des NHC-katalysierten Aldolschritts bei der Synthese von (1*R*)-Suberosanon steigerte.<sup>[57]</sup> Eine andere Brønsted-Säure, die nachweislich den Protonentransfer förderte, ist Hexafluoroisopropylalkohol (HFIP), der bei NHC-katalysierten konjugierten Additionen von Enonen verwendet wurde.<sup>[58]</sup> Chen und Huang waren in der Lage, die  $pK_a$ -Werte von Substrat, Katalysator und HFIP für die hoch enantioselektive Addition von 1,3-Dicarbonylverbindungen an Nitroolefine sorgfältig abzustimmen.<sup>[59]</sup> Xu und Mitarbeiter entdeckten, dass Säureadditive von Vorteil waren, um geringe NHC-Katalysatorbeladungen zu ermöglichen, die Zersetzung des Katalysators zu verhindern und den Durchsatz des Katalysators zu steigern.<sup>[60]</sup>

Es ist nicht überraschend, dass die bei einer NHC-Reaktion verwendete Base einen starken Einfluss auf den Reaktionsweg haben kann.<sup>[61]</sup> Bei Homoenolaten fördern starke Basen Homoenolatadditionen an Kohlenstoffelektrophile, während schwächere Basen die Protonierung und darauffolgende Enolatreaktivität fördern. Aufbauend auf diesen Prinzipien zeigten Chi und Mitarbeiter, dass die vorsichtige Einführung einer Brønsted-Säure in ansonsten alkalische Reaktionsbedingungen zu einer selektiven Bildung des  $\beta$ -Protonierungsprodukts **96** führen kann (Schema 29).<sup>[62]</sup> Im

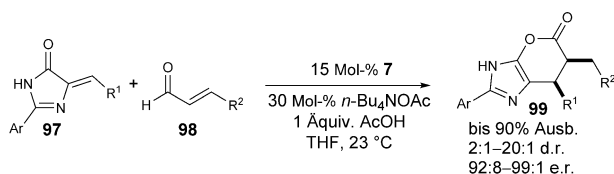


**Schema 29.** Selektiv zugängliche  $\beta$ -Protonierung.

Gegensatz zu den vorherigen Anellierungen ermöglichte die Zugabe von Essigsäure nur eine NHC-katalysierte Enolatreaktivität. Der Homoenolat-Reaktionsweg, der substituierte Cyclopentene liefern würde, wurde nicht beobachtet. Diese Umwandlung wurde von der Gruppe um Wei und Zhu mittels DFT-Rechnungen ausführlich untersucht.<sup>[63]</sup> Sie wiesen nach, dass die Zugabe von Essigsäure entscheidend für den Protonentransferschritt ist, der erforderlich ist, um das erweiterte Breslow-Intermediat zu generieren und um den nachfolgenden Protonentransfer zur Protonierung des Homoenolats zu realisieren.

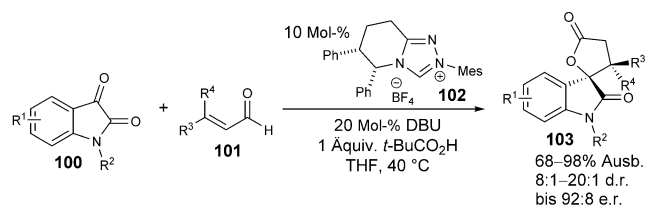
Kurz darauf berichtete unsere Gruppe auch über eine Modifizierung der NHC-Reaktivität durch kooperative NHC/Brønsted-Säure-Katalyse.<sup>[64]</sup> Ausgehend von Cinnamaldehyd als Ausgangsstoff beobachteten wir ein Gemisch aus den [4+2]- und [3+2]-Produkten. Während Acetatbasen das Produktverhältnis leicht verbesserten, ergab sich bei der Zugabe von Essigsäure das gewünschte [4+2]-Imidazolprodukt **99** im Verhältnis von 10:1 (Schema 30). Die Säurezugabe fördert den  $\beta$ -Protonierungsweg und führt zu einer überwiegen-  
enden Enolatreaktivität.





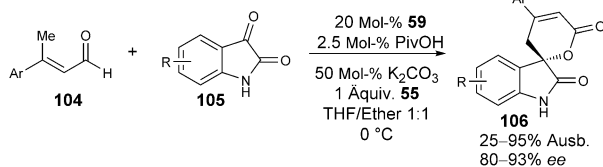
**Schema 30.** Brønsted-Säure-vermittelte [4+2]-Anellierung.

Im Kontrast zur kontrollierten  $\beta$ -Protonierung gelang es Glorius und Mitarbeitern durch Verwendung von Brønsted-Säure-Additiven, die Homoienolatreaktivität zu verstärken. Mit dieser „dualen Aktivierungsstrategie“, d.h. das Enal und das Isatin werden durch NHC bzw. die Säure aktiviert, gelang die Synthese der Spirooxindole **103**, die zwei benachbarte Chiralitätszentren enthalten (Schema 31).<sup>[65]</sup> In diesem Beispiel fungiert die in stöchiometrischen Mengen verwendete Säure möglicherweise eher als ein Wasserstoffbrücken-Netzwerk zur weiteren Aktivierung des Isatins denn als eine einfache Protonenquelle. Die Autoren stellten fest, dass andere aktivierte Carbonylverbindungen, wie z.B. Trifluoracetophenon oder Ethylbenzoylformiat, nicht die gewünschten  $\gamma$ -Lactone ergaben.



**Schema 31.** NHC/Brønsted-Säure-vermittelte Homoienolat-Anellierung.

In ähnlicher Weise gelang es Yang, Zhong und Mitarbeitern, Säureadditive in die [4+2]-Reaktion von Enalen und Isatinen einzusetzen (Schema 32).<sup>[66]</sup> Bei der oxidativen NHC-Katalyse untersuchten sie sowohl Lewis- als auch Brønsted-Säuren und stellten fest, dass Pivalinsäure zur stärksten Steigerung der Enantioselektivität führte, gefolgt von Essigsäure. Ähnlich wie Glorius nahmen sie an, dass die Aktivierung von Isatin durch die Säure vermittelt wird.



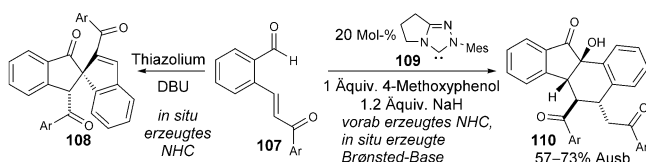
**Schema 32.** NHC-Anellierungen mit ungeschützten Isatinen.

Bemerkenswerterweise setzten die Autoren freie Lactame anstelle N-geschützter Isatine als Substrate ein. Wenn *N*-Methylisatin als Substrat verwendet wurde, verringerte sich die Enantioselektivität drastisch. Diese Abweichung spricht die Möglichkeit an, dass Wasserstoffbrücken-Netzwerke

zwischen dem Vinylenolat und dem Isatin wirken, die durch die Säure verstärkt werden. Die Autoren geben an, dass die sterische Hinderung der Pivalinsäure dazu beiträgt, die chirale Induktion des NHC zu steigern. In ähnlicher Weise verwendeten Zhou, Liu und Mitarbeiter auch ein Brønsted-Säure-Additiv bei ihrer oxidativen NHC-Methode.<sup>[67]</sup> Durch die Zugabe von 4-Brombenzoesäure stiegen sowohl die Ausbeute als auch der Enantiomerenüberschuss ihrer  $\delta$ -Lactamprodukte.

## 2.5. Kooperative NHC/Brønsted-Base-Katalyse

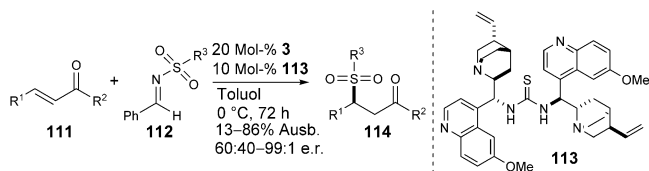
Während bei den meisten NHC-Reaktionen sowohl eine Lewis-Base (der Carbenkatalysator) als auch eine Brønsted-Base (welche das Carben mittels Deprotonierung des Pyrroliumsalzes erzeugt) beteiligt sind, werden nur bei einer begrenzten Anzahl an Prozessen diese Bestandteile in kooperativer Weise verwendet, um gleichzeitig verschiedene Reagenzien oder Intermediate zu aktivieren. Die Erzeugung des Carbens in situ aus dem Pyrroliumsalz führt manchmal zu verschiedenen Reaktionswegen im Vergleich zur Reaktion mit vorher gebildetem freien Carben. Cheng und Mitarbeiter stellten diesen Effekt für eine kooperative NHC/Brønsted-Base-Methode bei der Synthese von Benzo[*a*]fluorenderivaten fest.<sup>[68]</sup> In früheren Studien beschrieben Gravel und Mitarbeiter die Synthese des spirocyclischen Dimers **108** von 2-(Aroylvinyl)benzaldehyden (**107**). Cheng und Mitarbeiter fanden, dass bei einem dualen Lewis/Brønsted-Base-Ansatz ein neues tetracyclisches Dimer (**110**) erzeugt wurde, was auf einen Wechsel der Intermediate von Alkoxidanionen zu Benzylcarbanionen unter alkalischen Bedingungen zurückzuführen ist (Schema 33).



**Schema 33.** Übliche NHC-Reaktionsbedingungen im Vergleich zur Lewis/Brønsted-Base-Aktivierung.

## 2.6. Kooperative NHC/Wasserstoffbrückendonor-Katalyse

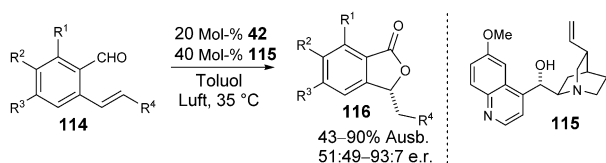
Ähnlich wie bei der Lewis- und Brønsted-Säure-Katalyse erwiesen sich Wasserstoffbrückendonoren (HBDs) als hervorragende Aktivoren von Lewis-basischen funktionellen Gruppen, wie z.B. Carbonylsystemen.<sup>[69]</sup> Bei dieser Art von kooperativer Katalyse wird ein Wasserstoffbrückendonor-Baustein wirksam eingesetzt, um die Organisation der Substrate im Übergangszustand zu verbessern. Das erste Beispiel einer kooperativen NHC/HBD-Katalyse wurde 2013 von Chi und Mitarbeitern veröffentlicht (Schema 34),<sup>[70]</sup> die zeigten konnten, dass NHCs Sulfonatanionen aus *N*-Tosyliminen bilden. Mit einem HBD, der vermutlich an dieses Anion gebunden ist, konnten sie diese Nukleophile mit hoher Ausbeute an Chalcone addieren. Während die Chiralität des



Schema 34. Kooperative Katalyse mit chiralem NHC/chiralem HBD.

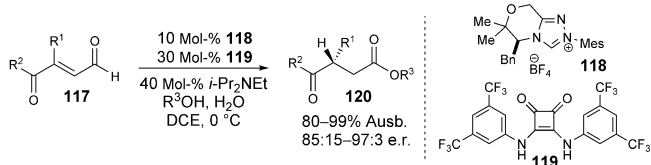
NHC die Enantioselektivität der Sulfonierungsreaktion nicht beeinflusste, wenn es allein verwendet wurde, führte eine Kombination aus dem chiralen NHC **3** und chiralen HBDs (**113**) zu einer erhöhten Enantioselektivität. Aufgrund dieser Beobachtung wurde gefolgert, dass ein Ionenpaar aus dem Sulfinatanion und dem Pyrroliumkation vorliegt, das für die beobachtete Selektivität verantwortlich ist.

Auch Youn und Mitarbeiter verwendeten die kooperative NHC/HBD-Katalyse für eine Oxidations/Anellierungs-Sequenz, wobei enantiomerenangereicherte Phthalide (**116**) mit guter Ausbeute und Selektivität gebildet wurden (Schema 35).<sup>[71]</sup> Sie konnten leicht verfügbare Cinchona-Alkaloide, einschließlich **115**, als Cokatalysatoren verwenden und nachweisen, dass die Naturstoffe im Vergleich zu den hydrierten Analoga und Thioharnstoffderivaten eine höhere Reaktivität und Selektivität bewirkten.



Schema 35. Oxidative kooperative NHC/HBD-Katalyse.

2015 gelang unserer Gruppe die Anwendung der kooperativen NHC/HBD-Katalyse auf eine hochgradig enantioselective  $\beta$ -Protonierung (Schema 36).<sup>[72]</sup> Vorherige Versuche mit einem einzelnen NHC-Katalysator führten nur zu einer mäßigen Enantioselektivität. Eine Untersuchung mit häufig verwendeten Lewis- und Brønsted-Säure-Additiven führte nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Als wir uns daraufhin anderen Arten der Carbonylaktivierung zuwandten, stellten wir fest, dass HBDs die Selektivität erheblich verbesserten und sich Squaramid **119** als der optimale Cokatalysator erwies. Bei Kontrolluntersuchungen zeigte sich, dass nur ein einzelner chiraler Katalysator, und zwar das NHC, erforderlich war. Die stereochemische Information des HBD-Cokatalysators hatte nur einen minimalen Einfluss auf



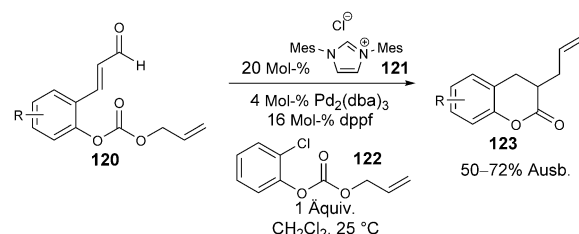
Schema 36. NHC/HBD-katalysierte  $\beta$ -Protonierung.

die Enantioselektivität der Umwandlung, jedoch schien das Maß an Enantioselektivität mit der Wasserstoffbrücken-donorstärke zu korrelieren.

## 2.7. Kooperative NHC/Übergangsmetall-Katalyse

NHCs finden bekanntermaßen häufig Anwendung in der Übergangsmetallchemie, und verschiedene Arbeitsgruppen haben versucht, diese Aktivierungsmethoden zu kombinieren. Die Gruppen von Hamada,<sup>[73]</sup> Glorius<sup>[74]</sup> und She<sup>[75]</sup> zeigten, dass NHC- und Pd-Katalyse miteinander kompatibel sind. In Bezug auf die wichtige Unterscheidung zwischen Katalysezyklen und katalytischer Kompatibilität handelte es sich bei diesen Reaktionen um Kaskadenreaktionen, wobei das Produkt des ersten Katalysezyklus zum Substrat des zweiten Katalysezyklus wird, die Reaktion also nicht über die gleichzeitige Aktivierung von zwei Katalysatoren verläuft. Das erste Beispiel einer kooperativen Aktivierung stammt von Liu und Mitarbeitern. Ihre Synthese von 1,4-Dicarbonylprodukten wird durch die Addition des Breslow-Intermediats an ein  $\pi$ -Allylpalladium-Intermediat realisiert.<sup>[76]</sup>

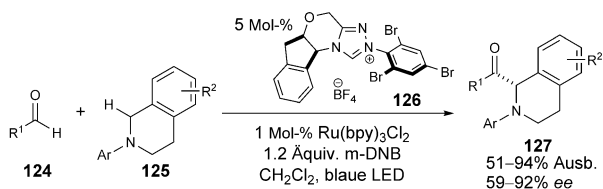
2014 entwickelte unsere Gruppe ein kooperatives System für die Allylierung eines NHC-Enolat-Intermediats (Schema 37).<sup>[77]</sup> Um zu vermeiden, dass der Katalysator unwirksam wird, stellten wir die Hypothese auf, dass die Anwesenheit eines zusätzlichen zweizähligen Liganden eine irreversible Pd-NHC-Bindung verhindern kann. In Kreuzexperimenten konnte gezeigt werden, dass beide Katalysatoren gleichzeitig operieren, d.h. Allylkation und Enolat-Äquivalent werden gleichzeitig gebildet – es läuft also keine Reaktionssequenz ab, in der erst das NHC die Anellierung fördern und sich daran eine Palladium-vermittelte Allylierung anschließen würde.



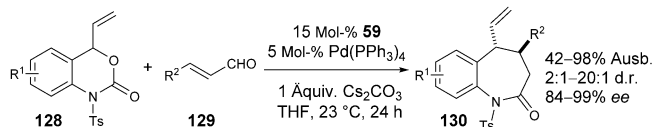
Schema 37. Kooperative NHC/Übergangsmetall-Katalyse. dba = Dibenzylidenacetone, dpfp = Diphenylphosphanylferrocen.

Rovis und DiRocco wiesen nach, dass NHCs mit Ruthenium-Photoredoxkatalysatoren kompatibel sind (Schema 38). Bei der Ruthenium-katalysierten Oxidation von *N*-Aryltetrahydroisochinolin wurden Iminium-Intermediate generiert, die mit aus aliphatischen Aldehyden gebildeten NHC-Acylion-Äquivalenten abgefangen wurden. Es wurden  $\alpha$ -acylierte tertiäre Amine (**127**) mit moderaten Ausbeuten und guter Enantioselektivität isoliert.<sup>[78]</sup>

Erst kürzlich dehnten Glorius und Mitarbeiter diese kooperativen Systeme auf die NHC-katalysierte Homo-enolatreaktion aus (Schema 39).<sup>[79]</sup> Bei diesem intermolekularen



**Schema 38.** Kooperative NHC/Ruthenium-Katalyse. bpy = 2,2'-Bipyridin. *m*-DNB = *m*-Dinitrobenzol.



**Schema 39.** Kooperative intermolekulare NHC/Palladium-Katalyse. Ts = *para*-Toluolsulfonyl.

Prozess werden durch die Palladium-katalysierte Decarboxylierung von Vinylbenzoxazinanon und die NHC-katalysierte Aktivierung von Enalen die  $\pi$ -Allyl- und Homoenoat-Intermediate generiert. Die Anellierung dieser Intermediate führte mit guten Ausbeuten und einer hervorragenden Selektivität zu Benzazepinderivaten.

### 3. Zusammenfassung und Ausblick

Das Gebiet der NHC-Katalyse ist noch relativ neu, und seit 2004 hat sich hinsichtlich der Substratspanne, der Reaktionsbedingungen und neuer Reaktionsarten eine enorme Entwicklung vollzogen. Allerjüngste Forschungen haben das Interesse an der Carbenkatalyse wiederaufleben lassen und neue mögliche Reaktionsarten hervorgebracht, die zuvor durch NHC-Katalyse allein nicht zugänglich waren. Viele Forschungsgruppen haben andere etablierte Katalysearten (z. B. Lewis/Brønsted-Säure-, Übergangsmetall-, Photokatalyse) aktiv mit der NHC-Organokatalyse kombiniert. Bei dieser hochinteressanten und ergebnisreichen Forschung stellt sich die Herausforderung, verschiedene hochaktive Katalysatoren zu kombinieren, wodurch neue überaus effiziente Strategien für die Synthese von komplexen Molekülen aus einfachen Ausgangsstoffen möglich werden. Mit Blick auf dieses Ziel wurden NHCs mit Lewis-Säuren und Basen, Oxidantien, Brønsted-Säuren und Basen, Wasserstoffbrückenendonoren und Übergangsmetallen kombiniert. Ursprünglich wurden NHCs in Anlehnung an biologische Systeme als individuelle Katalysatoren isoliert und untersucht. Nun ist die Forschung ihrem enzymatischen Ursprung zurückgekehrt, da verschiedene Aktivierungsarten wiedereingeführt wurden, um hocheffiziente Umwandlungen zu fördern. Weitergehende Studien weltweit werden zweifelsohne neue Wege zur Entdeckung und Entwicklung von Reaktionen aufzeigen.

### Danksagung

Diese Arbeit wurde von der NIGMS (GM073072) finanziell unterstützt.

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14912–14922  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 15134–15145

- [1] a) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5336; b) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3511; c) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 510, 485; d) J. Mahatthananchai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 696; e) D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9307; f) R. S. Menon, A. T. Biju, V. Nair, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 5040.
- [2] A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 314; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 320.
- [3] a) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4666; b) D. H. Paull, C. J. Abraham, M. T. Scerba, E. Alden-Danforth, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 655.
- [4] a) J. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 302; b) M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresei, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9350; c) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 786; d) S. M. Inamdar, V. S. Shinde, N. T. Patil, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8116; e) G. Jindal, H. K. Kisan, R. B. Sunoj, *ACS Catal.* **2015**, 5, 480.
- [5] J. Gu, W. Du, Y.-C. Chen, *Synthesis* **2015**, 47, 3451.
- [6] D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 53.
- [7] B. Cardinal-David, D. E. A. Raup, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5345.
- [8] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8736.
- [9] a) P.-C. Chiang, J. Kaeobamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3520; b) P.-C. Chiang, M. Rommel, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8714.
- [10] a) L. R. Domingo, R. J. Zaragoza, M. Arno, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6616; b) L. R. Domingo, J. A. Saez, M. Arno, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 895.
- [11] D. E. A. Raup, B. Cardinal-David, D. Holte, K. A. Scheidt, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 766.
- [12] M. Wang, Z.-Q. Rong, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15309.
- [13] E. Sánchez-Larios, J. M. Holmes, C. L. Daschner, M. Gravel, *Synthesis* **2011**, 1896.
- [14] H.-Y. Dang, Z.-T. Wang, Y. Cheng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5520.
- [15] E. M. Phillips, M. Wadamoto, A. Chan, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3107; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3167.
- [16] Z.-Y. Wang, Y.-L. Ding, G. Wang, Y. Cheng, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 788.
- [17] L. Mander, H.-W. Liu, *Natural Products Structural Diversity II*, Bd. 2, Elsevier, New York, **2010**.
- [18] J. Dugal-Tessier, E. A. O'Bryan, T. B. H. Schroeder, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4963; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5047.
- [19] Y. Zhang, Y. Lu, W. Tang, T. Lu, D. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3009.
- [20] Z. Xiao, C. Yu, T. Li, X.-S. Wang, C. Yao, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3632.
- [21] J.-T. Cheng, X.-Y. Chen, Z.-H. Gao, S. Ye, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1047.
- [22] D. T. Cohen, B. Cardinal-David, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1678; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1716.
- [23] J. Qi, X. Xie, R. Han, D. Ma, J. Yang, X. She, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4146.

- [24] a) C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6331; b) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14370; c) M. Wadamoto, E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10098.
- [25] V. Nair, B. P. Babu, S. Vellalath, V. Varghese, A. E. Raveendran, E. Suresh, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2507.
- [26] J. Kaebamrungs, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 677.
- [27] D. T. Cohen, B. Cardinal-David, J. M. Roberts, A. A. Sarjeant, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1068.
- [28] M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539.
- [29] A. Lee, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7594; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7724.
- [30] A. M. ElSohly, D. A. Wespe, T. J. Poore, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5789; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5901.
- [31] E. M. Phillips, M. Riedrich, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13179.
- [32] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
- [33] S. De Sarkar, A. Biswas, R. C. Samanta, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4664.
- [34] P. Arde, B. T. Ramanjaneyulu, V. Reddy, A. Saxena, R. V. Anand, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 848.
- [35] J. N. Rosa, R. S. Reddy, N. R. Candeias, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2686.
- [36] M. Zhang, S. Zhang, G. Zhang, F. Chen, J. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2480.
- [37] D. Zhang, C. Pan, *Catal. Commun.* **2012**, *20*, 41.
- [38] R. S. Reddy, J. N. Rosa, L. F. Veiros, S. Caddick, P. M. P. Gois, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3126.
- [39] J. Zhao, C. Mück-Lichtenfeld, A. Studer, *Adv Synth Catal* **2013**, *355*, 1098.
- [40] S. Iwahana, H. Iida, E. Yashima, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8009.
- [41] G. Wang, X. Chen, G. Miao, W. Yao, C. Ma, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6223.
- [42] Z.-Q. Rong, M.-Q. Jia, S.-L. You, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4080.
- [43] J. Mo, L. Shen, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8588; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8750.
- [44] S. Lu, S. B. Poh, W.-Y. Siau, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1731; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1775.
- [45] S. Lu, S. B. Poh, W.-Y. Siau, Y. Zhao, *Synlett* **2013**, *24*, 1165.
- [46] Z. Wu, F. Li, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1629; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1649.
- [47] J. Mo, X. Chen, Y. R. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8810.
- [48] R. Liu, C. Yu, Z. Xiao, T. Li, X. Wang, Y. Xie, C. Yao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1885.
- [49] S. Bera, R. C. Samanta, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9622; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9776.
- [50] S. Bera, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4940.
- [51] Z.-Q. Liang, D.-L. Wang, H.-M. Zhang, S. Ye, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5140.
- [52] W.-Q. Jia, H.-M. Zhang, C.-L. Zhang, Z.-H. Gao, S. Ye, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 77.
- [53] Y. Que, Y. Lu, W. Wang, Y. Wang, H. Wang, C. Yu, T. Li, X.-S. Wang, S. Shen, C. Yao, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 678.
- [54] X. Zhao, D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12466.
- [55] J. Xu, X. Chen, M. Wang, P. Zheng, B.-A. Song, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5161; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5250.
- [56] D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10402.
- [57] Y. Ren, M. Presset, J. Godemert, N. Vanthuyne, J.-V. Naubron, M. Giorgi, J. Rodriguez, Y. Coquerel, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6565.
- [58] Y. Nakano, D. W. Lupton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3135; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3187.
- [59] J. Chen, Y. Huang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3437.
- [60] G. Liu, P. D. Wilkerson, C. A. Toth, H. Xu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 858.
- [61] S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3873.
- [62] Z. Fu, H. Sun, S. Chen, B. Tiwari, G. Li, Y. R. Chi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 261.
- [63] Z. Li, D. Wei, Y. Wang, Y. Zhu, M. Tang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3069.
- [64] E. O. B. McCusker, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13616; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13861.
- [65] J.-L. Li, B. Sahoo, C.-G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10515; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10683.
- [66] Y. Lin, L. Yang, Y. Deng, G. Zhong, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8330.
- [67] Y. Xiao, J. Wang, W. Xia, S. Shu, S. Jiao, Y. Zhou, H. Liu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3850.
- [68] Y.-f. Tong, J.-h. Mao, S. Wu, Y. Zhao, Y. Cheng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2075.
- [69] a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1550; b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- [70] Z. Jin, J. Xu, S. Yang, B.-A. Song, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12354; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12580.
- [71] S. W. Youn, H. S. Song, J. H. Park, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1028.
- [72] M. H. Wang, D. T. Cohen, C. B. Schwamb, R. K. Mishra, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5891.
- [73] T. Nemoto, T. Fukuda, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4365.
- [74] R. Lebeuf, K. Hirano, F. Glorius, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4243.
- [75] J. He, S. Tang, S. Tang, J. Liu, Y. Sun, X. Pan, X. She, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 430.
- [76] Y. Bai, S. Xiang, M. L. Leow, X.-W. Liu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6168.
- [77] K. Liu, M. T. Hovey, K. A. Scheidt, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4026.
- [78] D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094.
- [79] C. Guo, M. Fleige, D. Janssen-Müller, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7840.

Eingegangen am 31. Mai 2016

Online veröffentlicht am 20. Oktober 2016

Übersetzt von Katrin Harder, Hoppegarten