

Enantioselektive intramolekulare Hydroacylierung von nichtaktivierten Alkenen: robuste und vielseitige NHC-katalysierte Bildung von cyclischen chiralen Ketonen**

Daniel Janssen-Müller, Michael Schedler, Mirco Fleige, Constantin G. Daniliuc und Frank Glorius*

Abstract: Eine enantioselektive intramolekulare Hydroacylierung mit einem N-heterocyclischen Carben (NHC) als Katalysator ermöglicht die Bildung von cyclischen Ketonen aus nichtaktivierten Olefin-substituierten Aldehyden (bis zu 99 % ee). Darüber hinaus wurden zum ersten Mal aliphatische Aldehyde in einer effizienten NHC-katalysierten Hydroacylierung eingesetzt.

Die Hydroacylierung, die formale Insertion von ungesättigten funktionellen Gruppen wie Olefinen in die C-H-Bindung von Aldehyden, ist eine nützliche Methode zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, da beide Ausgangsmaterialien häufig vorkommen und wichtige Bausteine der organischen Chemie darstellen. Katalytische Methoden für diese Umsetzung wurden mit Rhodium, Ruthenium und Cobalt sowie N-heterocyclischen Carbenen (NHCs)^[1] als Organokatalysatoren entwickelt.^[2] Übergangsmetallkatalysierte Hydroacylierungen werden häufig durch eine Decarbonylierung der Acylmetallspezies beeinträchtigt, die zu katalytisch inaktiven Carbonylkomplexen führt, und benötigen daher eine zusätzliche Koordinationsstelle an einem der Substrate. Obwohl es verschiedene Ansätze gibt, die Decarbonylierung von nicht-chelatisierenden Substraten zu vermeiden, bleibt dies eine allgemeine Herausforderung auf dem Gebiet der Hydroacylierung.^[2c,3]

Die Verwendung von NHCs als Organokatalysatoren für die Hydroacylierung umgeht dieses Problem, ist jedoch noch unzureichend entwickelt.^[2d] Darüber hinaus bietet die NHC-katalysierte intramolekulare Hydroacylierung einen komplementären Ansatz zur metallkatalysierten Variante, da bevorzugt die *exo*-cyclisierten Produkte gebildet werden, während die übergangsmetallkatalysierte Reaktion üblicherweise zur *endo*-Cyclisierung führt.^[4] Die NHC-katalysierte Reaktion bietet daher auch häufig Zugang zu quartären Stereo-

zentren, deren Synthese aufgrund der sterischen Abstoßung während der C-C-Bindungsknüpfung als Herausforderung gesehen wird.^[5]

NHCs fanden bisher Anwendung in der katalytischen Umpolung von Aldehyden in nukleophile Spezies und der anschließenden Reaktion mit verschiedenen Elektrophilen.^[6] Die Stetter-Reaktion, also die NHC-katalysierte Addition eines Aldehyds an einen Michael-Akzeptor,^[6b-c,e-g,1,7] ist formal die Hydroacylierung einer elektronenarmen C=C-Doppelbindung. Während die Stetter-Reaktion auf elektronenarme Olefine beschränkt ist, wurden mehrere Hydroacylierungsreaktionen von elektronisch neutralen Olefinen entwickelt, wodurch die NHC-katalysierte Hydroacylierung im Vergleich zur Stetter-Reaktion präparativ nützlicher und praktikabler wurde.^[8-10] Die gebildeten α -funktionalisierten Ketone sind wichtige Strukturmodule in biologisch aktiven Molekülen, wie z. B. dem Schleifendiuretikum Indacrinon^[11] oder dem Antidepressivum Nafendon^[12] (Abbildung 1).

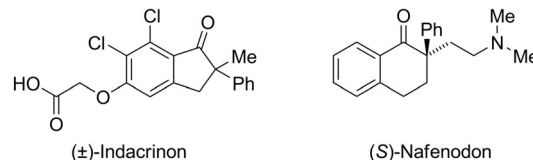


Abbildung 1. Zwei biologisch aktive α -chirale Ketone.

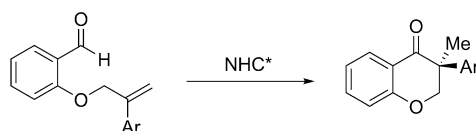
Mit der Cyclisierung von *O*-allylierten Salicylaldehyden zum Aufbau von Chromanonen hat unsere Arbeitsgruppe 2009 eine intramolekulare NHC-katalysierte Hydroacylierung von elektronisch neutralen Olefinen entwickelt (Schema 1).^[8a,9] 2011 haben wir eine enantioselektive Variante dieser Reaktion publiziert, wobei die Substrate auf Salicylaldehyde und dementsprechend auf die Bildung von Heterocyclen beschränkt waren.^[8b] Ferner war die Reaktion auf monoarylsubstituierte Olefine beschränkt. Motiviert durch unsere erfolgreiche Entwicklung der intermolekularen Hydroacylierung von Cyclopropenen und Styrolen^[10] wollten wir die intramolekulare Hydroacylierung erneut genauer untersuchen. Hier berichten wir über die Verwendung eines *N*-2,6-Dimethoxyphenyl-substituierten NHC als Organokatalysator zur allgemeinen, bemerkenswert robusten intramolekularen und enantioselektiven Hydroacylierung. Hierbei können sogar die deutlich weniger reaktiven, aliphatischen Aldehyde eingesetzt werden, und der Aufbau einer Reihe von cyclischen α -chiralen Ketonen ist möglich.

[*] D. Janssen-Müller, Dr. M. Schedler, M. Fleige, Dr. C. G. Daniliuc, Prof. Dr. F. Glorius
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Organisch-Chemisches Institut
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: glorius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.uni-muenster.de/Chemie.oc/glorius/>

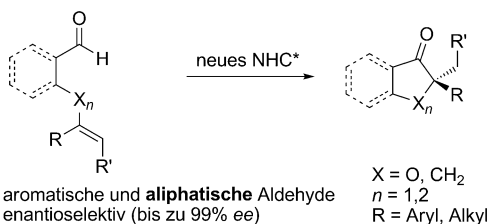
[**] Wir danken Karin Gottschalk für technische Unterstützung sowie dem Fonds der Chemischen Industrie (M.S.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP 1179, IRTG 2027, Leibniz-Preis) für großzügige finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201412302> zu finden.

a) Glorius et al.



b) Diese Arbeit



- aromatische und **aliphatische** Aldehyde
- enantioselektiv (bis zu 99% ee)

Schema 1. Intramolekulare enantioselektive NHC-katalysierte Hydroacylierung.

Da alle bekannten Substrate für die NHC-katalysierte intramolekulare Hydroacylierung eine Heteroatom-Brücke zwischen dem aromatischen Aldehyd und dem Olefin aufweisen, begannen wir unsere Studie mit der Fragestellung, ob diese Einschränkung umgangen werden kann (**1a**), um auch fünfgliedrige Kohlenstoffcyclen wie **2a** aufzubauen (Tabelle 1).

Der chirale Katalysator **3a**, der einen Mesitylsubstituenten am Triazolokern trägt und eine Benzylgruppe als stereo-induzierende Einheit aufweist, führte zu vollem Umsatz mit hoher Enantioselektivität (93% ee).^[8a] Der sterisch anspruchsvollere Katalysator **3b** erwies sich als weniger reaktiv und ergab nur 4% Umsatz. Der Wechsel von **3a** zu **3c**, also vom Mesityl- zum 2,6-Dimethoxyphenylsubstituenten, ergab eine Verbesserung des ee auf 98%. Dies bestätigt den zuvor schon beschriebenen Befund einer erhöhten Selektivität

Tabelle 1: Test verschiedener chiraler NHC-Katalysatoren.^[a]

Präkat.	R ¹	R ²	X	Ausb. [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
3a	H	Mes	Cl	100	93
3b	Me	Mes	BF ₄	4	n.b.
3c	H	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	BF ₄	100	98
3d	Me	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Cl	95	62
3c^[d]	H	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	BF ₄	100	98
3c^[e]	H	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	BF ₄	100	98
3c^[f]	H	2,6-(MeO)₂C₆H₃	BF₄	100	98
3a^[g]	H	Mes	Cl	100	98
3c^[g]	H	2,6-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	BF ₄	100	98

[a] Bedingungen: **1a** (0.1 mmol), chiraler Präkatalysator (20 Mol-%), DBU (40 Mol-%), 1,4-Dioxan (0.5 M), 120°C, 2 h. [b] Die Ausbeute von **2a** wurde über ¹H-NMR-Spektroskopie mit CH₂Br₂ als internem Standard bestimmt. [c] Der ee wurde über HPLC mit chiraler stationärer Phase bestimmt. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, n.b. = nicht bestimmt. [d] Temperatur 0°C. [e] Temperatur 140°C. [f] Chiraler Präkatalysator (5 Mol-%) und Base (10 Mol-%), 80°C. [g] Umsetzung von aliphatischem Substrat **1q** statt **1a**.

dieser neuen 2,6-Dimethoxyphenyl-substituierten Triazoliumsalze.^[10c,d,13]

Katalysator **3d**, das *gem*-Dimethylderivat von **3c**, zeigte zwar hohe Aktivität für die Reaktion, jedoch eine verminderte Enantioselektivität von 62% ee. Mit Katalysator **3c** konnten Reaktionstemperaturen zwischen 0°C und 140°C gewählt werden, wobei 80°C für die meisten Substrate optimal war. Die Katalysatorbeladung konnte auf 5 Mol-% gesenkt werden.

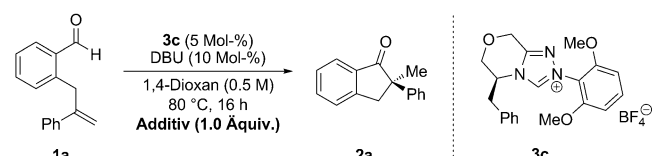
Mit diesen Bedingungen wurde ein Additiv-basierter Robustheitstest^[14] durchgeführt, um die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen zu testen. Wie in Tabelle 2 gezeigt, hatten nahezu alle der getesteten Additive, der Standardsatz an funktionellen Gruppen (Einträge A1–A10) und Heterocyclen (Einträge B1–B10) keinen nennenswerten Effekt auf die Hydroacylierung. Auch fand keine Zersetzung der Additive unter den Reaktionsbedingungen statt, was darauf hindeutet, dass die Reaktion für hoch funktionalisierte Substrate gut geeignet ist. Lediglich Dodecylamin, *N*-Pivaloylpyrrol und 2-Chlorchinolin (Tabelle 2, Einträge A9, B7 und B10) verminderten die Ausbeute an Produkt geringfügig, die Hydroacylierung war jedoch selbst in Anwesenheit dieser hochreaktiven funktionellen Gruppen möglich, was diese Reaktion vermutlich zur robustesten Reaktion macht, die bisher mit diesem Robustheitstest untersucht wurde.^[14,15] Außerdem hatte keines der Additive einen nennenswerten Effekt auf die Enantioselektivität.

Um die Skalierbarkeit der Reaktion zu untersuchen, wurde die Reaktion im 2-g-Maßstab durchgeführt. Die Menge an Präkatalysator konnte bei Raumtemperatur auf 2 Mol-% gesenkt werden. Das Produkt wurde dabei in 99% Ausbeute und unverändert 98% ee isoliert. Mit der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wurde als nächstes die Substratbreite untersucht, dabei galt unser Hauptaugenmerk dem Einfluss der Ringgröße und der Notwendigkeit aromatischer Substituenten. Wir begannen mit der Untersuchung verschiedener aromatischer Aldehyde, einschließlich **1b**, also eines elektronenreichen Enoleters statt eines elektronisch neutralen Olefins. Substrat **1b** wurde bereits von She et al. in einer nicht-enantioselektiven Reaktion umgesetzt.^[9] Erfreulicherweise konnte das Produkt **2b** in guter Ausbeute und Enantioselektivität isoliert werden (Tabelle 3). Der sechsgliedrige Kohlenstoffcyclen **2c** wurde ebenfalls mit exzellenter Enantioselektivität gebildet.

Als nächstes wurde der Substituent R variiert, für den bisher nur Arylsubstituenten bekannt waren. Das ethylsubstituierte Keton **2d** wurde in guter Ausbeute und Enantioselektivität isoliert. Die Einführung eines Fluoratoms am aromatischen Aldehyd (**1e**) führte zu 99% Ausbeute und einem sehr hohen ee von 99%.

Wir untersuchten weiterhin, ob heteroaromatische Aldehyde in dieser Reaktion toleriert werden, und führten die Hydroacylierung mit den zwei Stickstoff-haltigen Heteroarenen **1f** und **1g** durch. Die Hydroacylierung von **1f** führte zu einer effizienten und hoch enantioselektiven Bildung von Pyrrolizin **2f**, einem wichtigen Strukturmotiv in Alkaloiden und Wirkstoffen.^[16] Die Struktur und absolute Konfiguration des Hydroacylierungsprodukts **2g** wurde durch Einkristall-Röntgenbeugung (Tabelle 3) bestätigt.^[17] Die Reaktion tole-

Tabelle 2: Ergebnisse des Robustheitstests.^[a]

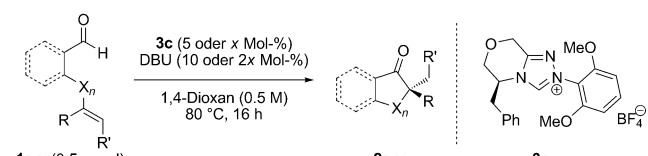
					
Eintrag	Additiv	Ausb. 2a [%] ^[b]	ee 2a [%] ^[c]	Additiv übrig [%] ^[b]	1a übrig [%] ^[b]
A0	keins	> 95	98	—	0
A1		92	98	95	0
A2		82	98	95	0
A3		92	98	> 95	0
A4		> 95	98	> 95	0
A5		> 95	98	> 95	0
A6		> 95	97	76	0
A7		92	98	91	0
A8		92	98	> 95	0
A9		60	97	95	0
A10		93	98	> 95	0
B1		> 95	97	> 95	0
B2		> 95	98	> 95	0
B3		94	98	89	0
B4		91	98	92	0
B5		95	98	> 95	0
B6		> 95	98	94	0
B7		61	98	92	21
B8		92	98	> 95	0
B9		> 95	98	> 95	0
B10		77	98	> 95	12

[a] Die Standardreaktion (Bedingungen: **1a** (0.1 mmol), **3c** (5 Mol-%), DBU (10 Mol-%), 1,4-Dioxan (0.5 M), 80 °C, 16 h) wurde in Gegenwart eines molaren Äquivalents des angegebenen Additivs durchgeführt.

[b] Ausbeute von **2a** sowie des Additivs und Ausgangsmaterials **1a** nach der Reaktion wurden durch GC bestimmt. [c] Der ee wurde über HPLC mit chiraler stationärer Phase bestimmt.

riert elektronenschiebende (**1h**, **1i** und **1j**) und elektronenziehende (**1l** und **1m**) Substituenten am Phenylring des Olefins, ebenso auch Pyridylsubstituenten (**2k**) (in allen

Tabelle 3: Substratbreite der enantioselektiven Hydroacylierung.^[a]

			
1a-v (0.5 mmol)	2a-v	3c	
 (<i>R</i>)- 2a 92%, 98% ee (2 g-Maßstab: 99%, 98% ee) ^[b]	 (<i>R</i>)- 2b 88%, 85% ee	 (<i>R</i>)- 2c 92%, 98% ee ^[c]	 (<i>S</i>)- 2d 58%, 85% ee ^[d]
 (<i>R</i>)- 2e 99%, 99% ee	 (<i>S</i>)- 2f 76%, 90% ee ^[d]	 (<i>S</i>)- 2g 78%, 89% ee ^[e]	 (<i>R</i>)- 2h 92%, 98% ee
 (<i>R</i>)- 2i 96%, 97% ee	 (<i>R</i>)- 2j 83%, 98% ee	 (<i>S</i>)- 2g ^[g]	
 (<i>R</i>)- 2k 70%, 98% ee	 (<i>R</i>)- 2l 75%, 98% ee	 (<i>R</i>)- 2m 81%, 97% ee	 (<i>R</i>)- 2n 77%, 97% ee ^[d]
 (<i>R</i>)- 2o 14%, 88% ee ^[e]	 (<i>R</i>)- 2p 61%, 90% ee	 (<i>R</i>)- 2q 89%, 98% ee ^[f]	 (<i>R</i>)- 2r 87%, 98% ee ^[f]
 (<i>R</i>)- 2s 79%, 97% ee ^[f]	 (<i>S</i>)- 2t 49%, 81% ee ^[g]	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> 2u 71%, 0% ee </div> 2v 79%, 0% ee	

[a] 0.5 mmol des Aldehyds wurden bei 80 °C für 16 h in 1.0 mL 1,4-Dioxan mit 5 oder x Mol-% Triazoliumsalz **3c** und 10 oder 2x Mol-% DBU gerührt. Ausbeuten sind als isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie angegeben. Der ee wurde über HPLC mit chiraler stationärer Phase bestimmt. [b] x = 2. [c] x = 20 und Reaktionszeit 48 h. [d] x = 20; [e] x = 20 und Reaktion bei 140 °C. [f] x = 10. [g] x = 10, Reaktion bei Raumtemperatur. [h] Molekülstruktur von **2g**.

Fällen 97% ee oder höher). Die trisubstituierten Olefinsubstrate **1n** und **1o** lieferten die Produkte **2n** bzw. **2o** in 77% und 14% Ausbeute sowie 97% ee und 88% ee. Das 1,3-diensubstituierte Substrat **1p** ergab das Produkt **2p** in 61% Ausbeute und mit 90% ee.

Schließlich untersuchten wir auch die Verwendung von aliphatischen Aldehyden, die bisher noch nicht als Substrate für die intramolekulare Hydroacylierung bekannt waren und die bisher größte Einschränkung dieser NHC-katalysierten Reaktion darstellten. Erfreulicherweise führte die Reaktion von **1q** unter den Reaktionsbedingungen zur Bildung von **2q** in 89% Ausbeute mit hervorragender Enantioselektivität von 98% ee. Auch in diesem Fall wurden verschiedene Substituenten am Phenylring gut toleriert (**2r-s**). Der Einbau eines Sauerstoffatoms in die aliphatische Brücke (**1t**) ergab einen niedrigeren ee von 81% und eine schlechte Ausbeute an **2t** von 19%; Ursache ist eine NHC-katalysierte Nebenreaktion

(siehe Hintergrundinformationen), die aber bei Raumtemperatur zurückgedrängt werden konnte, sodass **2t** in 49% Ausbeute erhalten wurde.

Eine Einschränkung der Methode ist der Aufbau von stabilen ternären Stereozentren (**2u** und **2v**), da diese unter basischen Bedingungen zur Racemisierung neigen. Durch Zugabe deuterierten Methanols zur Reaktionslösung von **1u** wurde ein Einbau von Deuterium am Stereozentrum beobachtet, was nahelegt, dass das gebildete Keton im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Enolat steht. Die Folge ist das racemische Hydroacylierungsprodukt.

Um den Einfluss des aromatischen Rückgrats von Substrat **1a** im Vergleich zu **1q** zu untersuchen, haben wir zeitabhängige NMR-Spektren von beiden Reaktionen aufgenommen. Bei 80 °C in deuteriertem Toluol^[18] und in Gegenwart von 10 Mol-% **3c** und 20 Mol-% DBU reagierte der aliphatische Aldehyd **1q** langsam zum entsprechenden Hydroacylierungsprodukt **2q** (Abbildung 2 links). Mit dem

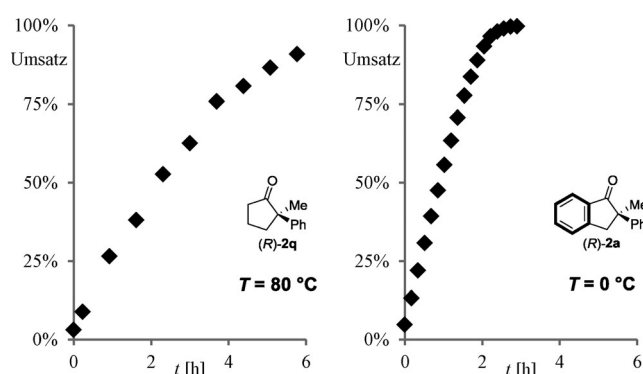


Abbildung 2. Beschleunigung durch aromatisches Rückgrat: Bildung der Produkte **2q** (links) und **2a** (rechts). Bedingungen: 10 Mol-% **3c**, 20 Mol-% DBU, [D₈]Toluol (0.13 M).

aromatischen Aldehyd **1a** verlief die Reaktion unter diesen Bedingungen zu schnell, weshalb die Temperatur auf 0 °C gesenkt wurde, wonach eine saubere Umsetzung von **1a** zum Produkt **2a** beobachtet werden konnte, die immer noch zweimal schneller war als die Reaktion von **1q** bei 80 °C (Abbildung 2 rechts). Somit würde das aromatische Substrat **1a** bei gleicher Temperatur ungefähr 500-mal schneller reagieren als **1q**.^[19] Dies zeigt, dass die neu verwendeten aliphatischen Aldehyde in der NHC-katalysierten Hydroacylierung deutlich schwieriger umzusetzen sind als die aromatischen.

Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass die intramolekulare NHC-katalysierte Hydroacylierung eine robuste und vielseitige Methode zur Synthese von α -chiralen cyclischen Ketonen mit quartären Stereozentren ist. Sechs- und fünfgliedrige Ringe können synthetisiert werden, sowie aromatisch- und aliphatisch-substituierte Ketone. Der Robustheitstest ergibt eine sehr hohe Toleranz der Reaktion gegenüber einer Reihe funktioneller Gruppen.

Stichwörter: Enantioselektive Katalyse · Hydroacylierung · N-heterocyclische Carbene · Organokatalyse

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12492–12496
Angew. Chem. **2015**, *127*, 12671–12675

- Ausgewählte Literatur: a) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, *510*, 485; b) *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis* (Hrsg.: C. S. J. Cazin), Springer, Berlin, **2011**; c) T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7094; d) S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612; e) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3166; f) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162; *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256.
- Metallkatalysierte Hydroacylierungen: a) M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725; b) C. Gonzalez-Rodriguez, M. C. Willis, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 577; c) J. C. Leung, M. J. Krische, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2202. NHC-katalysierte Hydroacylierungen: d) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182.
- a) Y. J. Park, J. W. Park, C. H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222; b) A. H. Roy, C. P. Lenges, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2082; c) S. K. Murphy, V. M. Dong, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13645.
- a) R. W. Barnhart, X. Q. Wang, P. Noheda, S. H. Bergens, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1821; b) E. V. Beletskiy, C. Sudheer, C. J. Douglas, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5884; c) A. Ghosh, L. M. Stanley, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2765.
- a) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128; b) Z. L. Chen, J. W. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13593; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13838; c) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters. Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; d) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363; e) E. A. Peterson, L. E. Overman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11943; f) B. M. Trost, C. H. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369.
- a) K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506–7510; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7674–7678; b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3046; c) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; d) E. M. Phillips, A. Chan, K. A. Scheidt, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 55; e) J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 77; f) H. U. Vora, T. Rovis, *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 3; g) M. Gravel, J. M. Holmes in *Comprehensive Organic Synthesis II*, 2nd ed. (Hrsg.: P. Knochel), Elsevier, Amsterdam, **2014**, S. 1384; h) K. Hirano, I. Piel, F. Glorius, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 786; i) V. Nair, R. S. Menon, A. T. Biju, C. R. Sinu, R. R. Paul, A. Jose, V. Sreekumar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5336; j) P. C. Chiang, J. W. Bode, *TCI Mail* **2011**, *149*, 2; k) D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 53; l) A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320; m) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511; n) J. Izquierdo, G. E. Hutson, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11686; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11854; o) H. U. Vora, P. Wheeler, T. Rovis, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1617; p) S. J. Ryan, L. Candish, D. W. Lupton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906; q) J. Mahatthanachai, J. W. Bode, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696; siehe auch: r) Z. Jin, S. Chen, Y. Wang, P. Zheng, S. Yang, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13506; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13724, zit. Lit.
- H. Stetter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639; *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 695.
- Zur intramolekularen Hydroacylierung von unaktivierten Alkenen und Alkinen siehe: a) K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190; b) I. Piel, M. Steinmetz, K. Hirano, R. Fröhlich, S. Grimme, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4983; *Angew. Chem.* **2011**, *123*,

- 5087; c) A. T. Biju, N. E. Wurz, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5970; d) M. Padmanaban, A. T. Biju, F. Glorius, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5624.
- [9] Für bahnbrechende Arbeiten auf dem Gebiet der intramolekularen Hydroacylierung von Enolethern siehe: a) J. He, J. Zheng, J. Liu, X. She, X. Pan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4637; b) J. He, S. Tang, J. Liu, Y. Su, X. Pan, X. She, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8797.
- [10] Zur intermolekularen Hydroacylierung von Alkenen und Alkinen siehe: a) A. T. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9955; b) X. Bugaut, F. Liu, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130; c) F. Liu, X. Bugaut, M. Schedler, R. Fröhlich, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12626; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12834; d) M. Schedler, D.-S. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2585; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2645.
- [11] P. H. Vlasses, J. D. Irvin, P. B. Huber, R. B. Lee, R. K. Ferguson, J. J. Schrogie, A. G. Zacchei, R. O. Davies, W. B. Abrams, *Clin. Pharmacol. Ther.* **1981**, *29*, 798.
- [12] F. Pérez-Vizcaino, R. Carron, E. Delpon, J. Tamargo, *Eur. J. Pharmacol.* **1991**, *199*, 43.
- [13] M. Schedler, R. Fröhlich, C.-G. Daniliuc, F. Glorius, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4164.
- [14] a) K. D. Collins, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 597; b) K. D. Collins, A. Rühling, F. Glorius, *Nat. Protoc.* **2014**, *9*, 1348; c) K. D. Collins, F. Glorius, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7817; d) K. D. Collins, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2015**, DOI: 10.1021/ar500434f.
- [15] a) D.-G. Yu, T. Gensch, F. de Azambuja, S. Vázquez-Céspedes, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722; b) D. T. D. Tang, K. D. Collins, J. B. Ernst, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1809; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 1840; c) H. A. Malik, B. L. H. Taylor, J. R. Kerrigan, J. E. Grob, K. N. Houk, J. Du Bois, L. G. Hamann, A. W. Patterson, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2352; d) T. C. Atack, R. M. Lecker, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9521; e) T. Morofuji, A. Shimizu, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4496.
- [16] a) A. Belal, D. El-Gendy Bel, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 46; b) W. K. Anderson, *Cancer Res.* **1982**, *42*, 2168.
- [17] CCDC 1040461 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 erhältlich.
- [18] Die Reaktion ist auch in Toluol oder THF möglich und wurde daher für unsere kinetischen Studien in Toluol durchgeführt.
- [19] Ein Q_{10} -Koeffizient von 2.0 wird angenommen.

Eingegangen am 22. Dezember 2014
Online veröffentlicht am 16. März 2015