

## Asymmetrische Hydrierungen

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201512032  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201512032

## Asymmetrische Hydrierung von Vinylthioethern: Zugang zu optisch aktiven 1,5-Benzothiazepinderivaten

Wei Li, Christoph Schlepphorst, Constantin Daniliuc und Frank Glorius\*

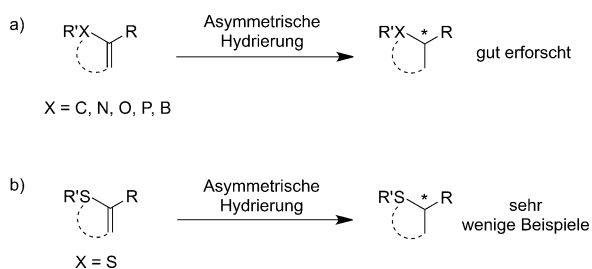
Professor Paul Knochel zum 60. Geburtstag gewidmet

**Abstract:** Eine neuartige asymmetrische Hydrierung von Vinylthioethern unter Verwendung eines Ruthenium(II)-NHC-Komplexes ermöglicht die effiziente Herstellung optisch aktiver 1,5-Benzothiazepine mit C-S-Bindungen am Stereozentrum. Exzellente Enantioselektivitäten (bis zu 95 % ee) und hohe Ausbeuten (bis zu 99 %) wurden für eine Vielzahl von Substraten mit nützlichen funktionellen Gruppen erhalten. Außerdem konnte diese Methode bei der Synthese des Antidepressivums R-(–)-Thiazesim angewendet werden.

Die asymmetrische Hydrierung funktionalisierter Olefine ist eine verlässliche und effektive Methode zur Synthese nützlicher chiraler Moleküle und hat breite Anwendung in der Industrie und akademischen Forschung gefunden.<sup>[1]</sup> Verbindungen mit Vinylgruppen, die direkt mit C-, N-, O-, P- oder B-Substituenten verknüpft sind, wie  $\alpha$ -Dehydroamino-säuren, Acrylate, Enamide, Enamine, Enole, Vinylphosphate oder Vinylboronate, konnten auf vielfältige Weise als Substrate zum Aufbau von Stereozentren mit C-X-Bindungen genutzt werden (Schema 1 a).<sup>[2]</sup> Weit weniger erfolgreich war dagegen bisher die asymmetrische Hydrierung von Vinylthioethern oder anderen S-funktionalisierten Alkenen; diese Methode würde allerdings einen direkten Ansatz zur Synthese von Stereozentren mit C-S-Bindungen bieten, die in

natürlichen sowie synthetischen Molekülen weit verbreitet sind (Schema 1 b).<sup>[3]</sup> Organoschwefelverbindungen machen einen großen Teil (ca. 20 %) der vermarkteten Pharmazeutika aus, wobei viele der meistverkauften Medikamente aus dem Jahr 2012 wenigstens eine C-S-Bindung enthalten.<sup>[4]</sup> 2007 berichteten Feringa et al. über die erste enantioselektive Hydrierung von Alkylvinylthioethern, wobei sie maximale ee-Werte von 60 % erhielten.<sup>[5]</sup> 2008 veröffentlichten Pfaltz et al. eine Methode zur Hydrierung von 2-Phenyl-4H-thiochromen mit 73 % Umsatz und 91 % ee.<sup>[6]</sup> Unsere Gruppe realisierte die Hydrierung von Thiophenen und Benzothiophenen zu den entsprechenden gesättigten Heterocyclen in Ausbeuten von 32–99 % und mit bis zu 98 % ee.<sup>[7]</sup> Ein Problem bei der Reduktion dieser schwefelhaltigen Verbindungen ist die Katalysatordesaktivierung durch Koordination des Schwefelatoms an das Übergangsmetall.<sup>[2,5]</sup> Die breite Anwendbarkeit asymmetrischer Hydrierungen und die Bedeutung von Organoschwefelverbindungen machen es sehr wünschenswert, direkte und vielfältige asymmetrische Hydrierprozesse zu entwickeln, die auf Vinylthioether und andere schwefelsubstituierte Alkene anwendbar sind, um chirale Organoschwefelverbindungen zu erhalten.

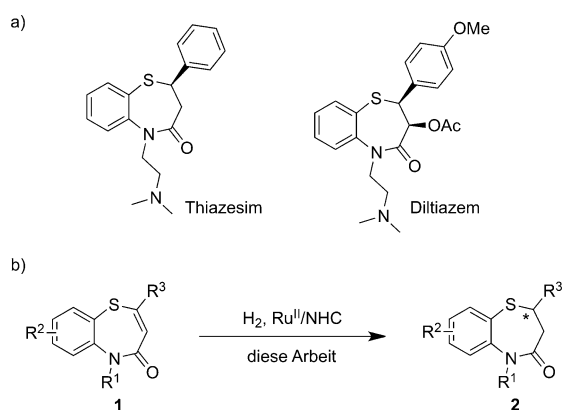
Optisch aktives 1,5-Benzothiazepin mit einem Siebenring, der ein schwefelsubstituiertes Stereozentrum trägt, ist ein vielseitiger Pharmakophor in der pharmazeutischen Forschung.<sup>[8]</sup> Thiazesim und Diltiazem sind repräsentative Medikamente, die dieses Motiv enthalten (Schema 2 a).<sup>[9]</sup> Obwohl der Herstellung dieses Bausteins viel Arbeit gewidmet wurde, sind Methoden auf Basis asymmetrischer Katalyse limitiert. Typischerweise kommen mehrstufige Strategien



**Schema 1.** Aufbau chiraler X-substituierter Kohlenstoffatome mithilfe asymmetrischer Hydrierung.

[\*] Dr. W. Li, C. Schlepphorst, C. 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/index.html>

Hintergrundinformationen und ORCID-IDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201512032> zu finden.



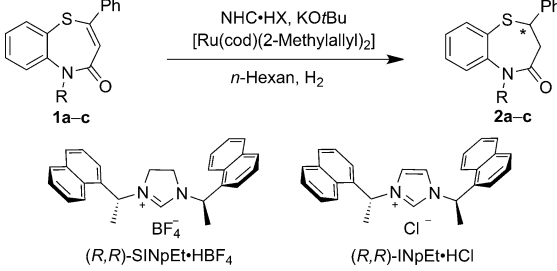
**Schema 2.** a) Ausgewählte Beispiele von Pharmazeutika mit 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepinGrundgerüst. b) Ru(NHC)<sub>2</sub>-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 1,5-Benzothiazepinonen.

zum Einsatz, die aus einer nukleophilen Addition eines Schwefelreagens an einen Michael-Akzeptor oder ein Epoxid zur Bildung des Stereozentrums sowie einer Cyclisierung zur Synthese der Ringstruktur bestehen.<sup>[10]</sup> Vor kurzem berichteten Matsubara et al. über eine einfache formale Cycloadition mit einem Benzotetramisolkatalysator, die chirale 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepine zugänglich macht.<sup>[11]</sup> Die Erforschung neuer katalytischer Strategien zur Konstruktion unterschiedlicher optisch aktiver 1,5-Benzothiazepinderivate ist zweifellos erstrebenswert in der Wirkstoffforschung. Basierend auf unseren früheren Studien im Bereich der asymmetrischen Hydrierung von Heterocyclen<sup>[7,12]</sup> hielten wir es für möglich, dass eine asymmetrische Hydrierung des Vinylthioethermotivs in 1,5-Benzothiazepinonen einen direkten Zugang zur Synthese dieser bedeutenden Verbindungen durch den Aufbau eines Stereozentrums mit einer C-S-Bindung eröffnen könnte (Schema 2b). Nicht nur kämen dabei bislang wenig verwendete Schwefelverbindungen zum Einsatz, sondern dieser Prozess wäre auch ein seltenes Beispiel für eine asymmetrische Hydrierung eines siebengliedrigen Heterocyclus.<sup>[2]</sup>

Bei vorausgehenden Untersuchungen fanden wir eine unkomplizierte Route zur Synthese des ungesättigten 1,5-Benzothiazepinons **1a** ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Aminothiophenol und Phenylpropionsäure (siehe die Hintergrundinformationen). Eine erste Testreaktion erfolgte mit diesem ungeschützten Substrat (**1a**) unter 100 bar H<sub>2</sub> in *n*-Hexan bei Raumtemperatur mit unserem zuvor entwickelten Ruthenium-NHC-Katalysator (NHC = N-heterocyclisches Carben), der in situ aus [Ru(cod)(2-Methylallyl)]<sub>2</sub> (cod = Cycloocta-1,5-dien), (*R,R*)-SINpEt-HBF<sub>4</sub> und KOtBu generiert wurde.<sup>[13]</sup> Leider wurde kein reduziertes Produkt gefunden, vermutlich wegen Katalysatordeaktivierung durch die freie Amidgruppe in **1a** (Tabelle 1, Nr. 1). Das mit *N*-Boc (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) geschützte Substrat **1b** war unter den gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls unreaktiv, möglicherweise wegen ungünstigen elektronischen Einflusses (Nr. 2). Der Einsatz des *N*-Methyl-substituierten Substrats **1c** lieferte jedoch das entsprechende 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepin **2c** in 70 % Ausbeute an isoliertem Produkt mit 92 % *ee* (Nr. 3). Die Verwendung des ungesättigten NHC-Derivats (*R,R*)-INpEt-HCl resultierte in ähnlicher Ausbeute, jedoch geringerer Enantioinduktion (Nr. 4). Die Erhöhung der Temperatur (35 °C) führte zu jeweils geringerer Ausbeute und Enantioselektivität, möglicherweise wegen der besseren Möglichkeit der Schwefelverbindungen zur Katalysatordeaktivierung (Nr. 5). Eine Reaktion bei geringerer Temperatur (10 °C) lieferte das Produkt mit leicht verbessertem *ee*-Wert, jedoch geringerem Umsatz (Nr. 6). Andere Lösungsmittel wie Toluol und 2-Methylbutan-2-ol hatten geringere Enantioselektivitäten zur Folge, während Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether und 1,2-Dimethoxyethan zur Zersetzung des Startmaterials führten. Besserer Umsatz wurde beobachtet, wenn die Reaktion bei höherer Verdünnung durchgeführt wurde (Nr. 7). Zuletzt konnte das Verlängern der Reaktionszeit die Ausbeute des Produktes auf 99 % bei gleichbleibendem *ee*-Wert von 93 % steigern (Nr. 8).

Unter Verwendung der optimierten Bedingungen (Tabelle 1, Nr. 8) wurde die Substratbreite der Reaktion wie in

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

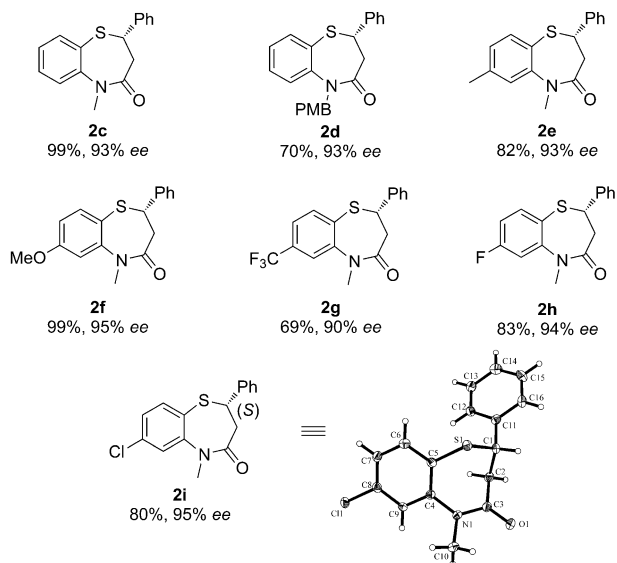
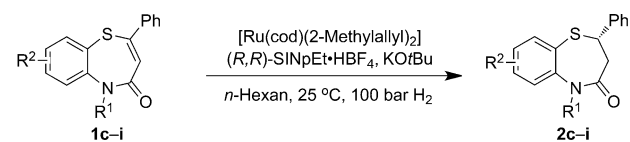


| Nr.                | NHC-HX                                 | R                 | T<br>[°C] | Ausb.<br>[%] <sup>[b]</sup> | <i>ee</i><br>[%] <sup>[c]</sup> |
|--------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------|
| 1                  | ( <i>R,R</i> )-SINpEt-HBF <sub>4</sub> | H ( <b>1a</b> )   | 25        | 0                           | –                               |
| 2                  | ( <i>R,R</i> )-SINpEt-HBF <sub>4</sub> | Boc ( <b>1b</b> ) | 25        | 0                           | –                               |
| 3                  | ( <i>R,R</i> )-SINpEt-HBF <sub>4</sub> | Me ( <b>1c</b> )  | 25        | 70                          | 92                              |
| 4                  | ( <i>R,R</i> )-INpEt-HCl               | Me ( <b>1c</b> )  | 25        | 73                          | 85                              |
| 5                  | ( <i>R,R</i> )-SINpEt-HBF <sub>4</sub> | Me ( <b>1c</b> )  | 35        | 60                          | 85                              |
| 6                  | ( <i>R,R</i> )-SINpEt-HBF <sub>4</sub> | Me ( <b>1c</b> )  | 10        | 45                          | 95                              |
| 7 <sup>[d]</sup>   | ( <i>R,R</i> )-SINpEt-HBF <sub>4</sub> | Me ( <b>1c</b> )  | 25        | 93                          | 93                              |
| 8 <sup>[d,e]</sup> | ( <i>R,R</i> )-SINpEt-HBF <sub>4</sub> | Me ( <b>1c</b> )  | 25        | 99                          | 93                              |

[a] Reaktionsbedingungen: [Ru(cod)(2-Methylallyl)]<sub>2</sub> (0.01 mmol), KOtBu (0.025 mmol) und NHC-HX (0.02 mmol) wurden 16 h bei 70 °C in *n*-Hexan (0.5 mL) gerührt, danach wurde die Reaktionsmischung zu **1a–c** (0.10 mmol) in *n*-Hexan (1.5 mL) gegeben, und die Hydrierung wurde 24 h bei 100 bar H<sub>2</sub> durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] *ee*-Werte wurden mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. [d] *n*-Hexan (3.0 mL). [e] Die Reaktionszeit wurde auf 36 h verlängert.

den Schemata 3 und 4 gezeigt untersucht. Die Hydrierung des *N*-4-Methoxybenzyl-geschützten Substrats **1d** ergab das entsprechende Produkt in 70 % Ausbeute mit 93 % *ee* (Schema 3). Der elektronische Einfluss verschiedener Substituenten am Aminothiophenolring wurde untersucht. Elektronenreiche Substrate lieferten die entsprechenden 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepinone mit exzellenten Enantioselektivitäten und Ausbeuten (Schema 3; **2e,f**), während das elektronenarme Substrat **1g** zu **2g** mit einem vergleichsweise niedrigen *ee*-Wert von 90 % und in 69 % Ausbeute reagierte. Beachtlicherweise wurden Fluor- (**1h**) und Chlor-substituierte Substrate (**1i**) unter diesen Bedingungen toleriert und ergaben die entsprechenden Produkte mit exzellenten Enantioselektivitäten und in guten Ausbeuten. Darüber hinaus konnte die absolute Konfiguration von **2i** durch röntgenographische Untersuchungen als *S* bestimmt werden.<sup>[14]</sup> Die Konfiguration der übrigen Produkte wurde in Analogie zugeordnet.

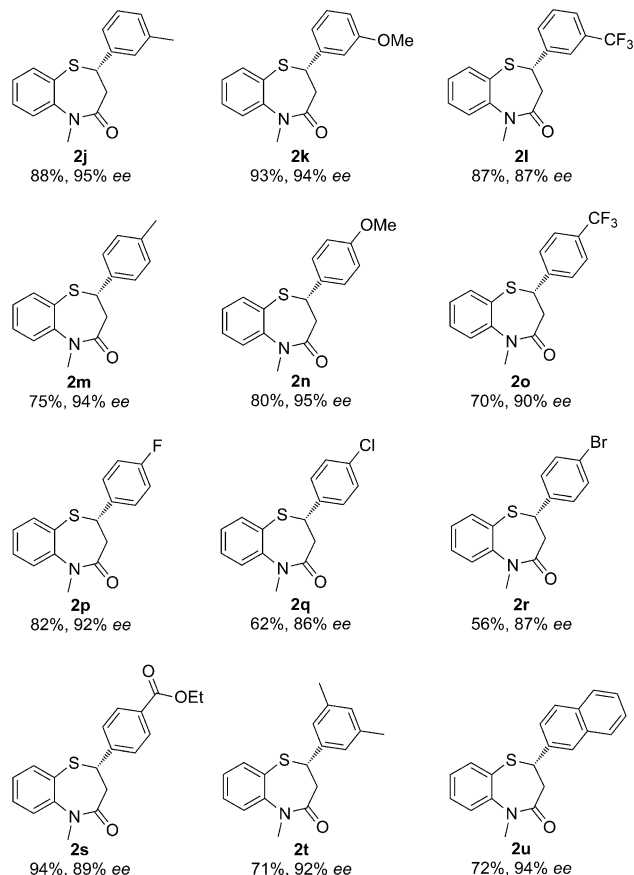
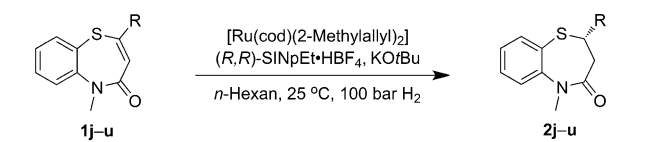
Weitere von unterschiedlich substituierten Propionsäuren abgeleitete Substrate wurden wie in Schema 4 dargestellt getestet. Elektronenschiebende sowie -ziehende Gruppen in *meta*- oder *para*-Position der Phenylgruppe hatten geringen Einfluss auf Reaktivität und Selektivität; die entsprechenden 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepinone **2j–o** wurden mit exzellenten Enantioselektivitäten (87–95 % *ee*) und in guten Ausbeuten (70–93 %) erhalten. Die halogenierten Substrate **1p–r** wurden toleriert und die entsprechenden Produkte mit 86–92 % *ee* und in 56–82 % Ausbeute erhalten. Lediglich Spuren von dehalogeniertem Produkt konnten mittels NMR-Spektroskopie für die Substrate **1q** und **1r** detektiert werden.



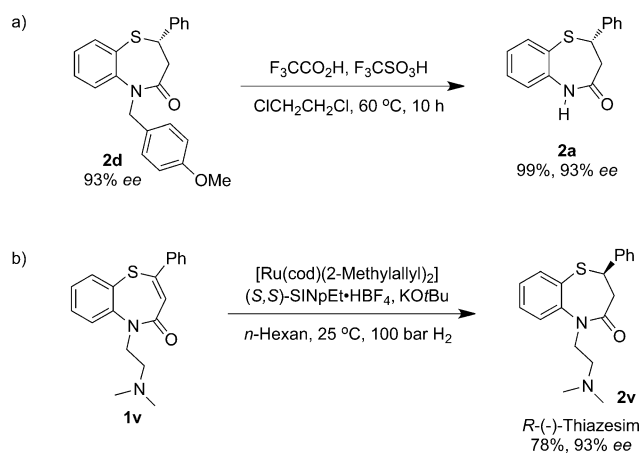
**Schema 3.** Substratbreite von ungesättigten 1,5-Benzothiazepinonen **1c-i**. Reaktionsbedingungen:  $[\text{Ru}(\text{cod})(2\text{-Methylallyl})_2]$  (0.02 mmol),  $\text{KOtBu}$  (0.05 mmol) und  $\text{NHC-HX}$  (0.04 mmol) wurden 16 h bei  $70\text{ }^\circ\text{C}$  in  $n\text{-Hexan}$  gerührt; danach wurde diese Reaktionsmischung zu **1c-i** (0.20 mmol) in  $n\text{-Hexan}$  gegeben, und die Hydrierung wurde 24–48 h bei  $100\text{ bar H}_2$  und  $25\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt. Angegeben sind Ausbeuten an isoliertem Produkt.  $ee$ -Werte wurden mittels HPLC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. PMB = 4-Methoxybenzyl.

Ferner konnte das Substrat **1s** mit Esterfunktion problemlos in der Reaktion eingesetzt werden und lieferte das entsprechende Produkt in 94% Ausbeute mit 89%  $ee$ . Diese funktionellen Gruppen (OMe, F, Cl, Br und Oxycarbonyl) bieten eine wertvolle Möglichkeit zur weiteren Modifizierung der 1,5-Benzothiazepinonprodukte. Das Substrat **1t** mit disubstituiertem Phenylring wurde in 71% Ausbeute mit 92%  $ee$  zu **2t** reduziert. Weiterhin wurde das 2-Naphthyl-substituierte Substrat **1u** mit exzellenter Enantioselektivität und in guter Ausbeute hydriert. Verschiedene von aliphatischen Propiolensäuren abgeleitete 1,5-Benzothiazepinone wurden auch getestet, unter den gegenwärtigen Bedingungen wurden jedoch nur dürftige Resultate erzielt.

Um den präparativen Nutzen dieses Prozesses zu demonstrieren, wurden außerdem eine Derivatisierung und eine Anwendung durchgeführt (Schema 5). Für die Derivatisierung wurde **2d** unter stark Brønsted-sauren Bedingungen in nahezu quantitativer Ausbeute zum entschützten 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepinon **2a** ohne Verlust von Enantiomerenüberschuss überführt (Schema 5a).<sup>[15]</sup> Die bemerkenswerten Toleranz dieser Hydriermethode gegenüber funktionellen Gruppen ermöglichte es uns außerdem, das ungesättigte 1,5-Benzothiazepinon **1v**, das ein tertiäres Amin enthält, direkt in das siebengliedrige heterocyclische Antidepressivum  $(R)\text{-}(-)\text{-Thiazesim}$  (**2v**) mit 93%  $ee$  und in 78% Aus-



**Schema 4.** Substratbreite von ungesättigten 1,5-Benzothiazepinonen **1j-u**. Reaktionsbedingungen und weitere Details siehe Schema 3.



**Schema 5.** Anwendungen der asymmetrischen Hydrierreaktion.

beute zu überführen, wobei  $(S,S)\text{-SINpEt-HBF}_4$  als Ligandenvorstufe genutzt wurde (Schema 5b). Die absolute Konfiguration von **2v** wurde durch Vergleich des optischen

Drehwertes mit dem Literaturwert bestätigt (siehe die Hintergrundinformationen). Soweit wir wissen, entspricht die vorgestellte Methode bis heute dem direktesten Prozess zur asymmetrischen Synthese von Thiazesim.<sup>[10,11]</sup>

Wir haben eine neue enantioselektive Hydrierung von cyclischen Vinylthioethern zur Synthese optisch aktiver 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepinone beschrieben. Unter Verwendung eines Ruthenium(II)-NHC-Katalysators wurde eine Reihe ungesättigter 1,5-Benzothiazepinone problemlos hydriert, und die gewünschten Produkte wurden mit exzellenten *ee*-Werten (bis zu 95 % *ee*), in hohen Ausbeuten (bis zu 99 %) und mit guter Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erhalten.

## Danksagung

Wir danken der Alexander von Humboldt-Stiftung (W.L.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis) für großzügige Unterstützung. Wir danken außerdem Dr. Matthew N. Hopkinson und Dr. Kathryn M. Chepiga für viele hilfreiche Diskussionen.

**Stichwörter:** 1,5-Benzothiazepin ·

Asymmetrische Hydrierungen · N-heterocyclische Carbene · Ruthenium · Vinylthioether

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3300–3303  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 3361–3364

- [1] a) *Catalysis in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: V. Caprio, J. M. J. Williams), Wiley-VCH, Chichester, **2009**; b) *Modern Reduction Methods* (Hrsg.: P. G. Andersson, I. J. Munslow), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; c) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2004**; d) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (Hrsg.: H. U. Blaser, E. Schmidt), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] Ausgewählte Aufsätze: a) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029; b) X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272; c) J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1713; d) D.-S. Wang, Q.-A. Chen, S.-M. Lu, Y.-G. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2557; e) Z. Yu, W. Jin, Q. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6060; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6164; f) B. Zhao, Z. Han, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4744; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4844; g) J. J. Verendel, O. Pamies, M. Dieguez, P. G. Andersson, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2130.
- [3] a) A. Nudelman, *The Chemistry of Optically Active Sulfur Compounds*, Gordon and Breach, New York, **1984**; b) *Sulphur-Containing Drugs and Related Organic Compounds* (Hrsg.: L. A. Damani), Wiley, New York, **1989**; c) *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; d) J. Clayden, P. MacLellan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 582; e) P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8807.
- [4] a) V. Tyagi, R. B. Bonn, R. Fasan, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 2488; b) <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligenceand153/top-20-best-selling-drugs-of-2012/77899775/?page=2>.
- [5] A. F. Meindertsma, M. M. Pollard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2849.
- [6] A. Pfaltz, C. Valla, A. Baeza, F. Menges, *Synlett* **2008**, 3167.
- [7] S. Urban, B. Beiring, N. Ortega, D. Paul, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15241.
- [8] Aufsätze über die Synthese und Anwendung von 1,5-Benzothiazepinderivaten: a) A. Lévai, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 199; b) A. Lévai, A. Kiss-Szikszai, *ARKIVOC* **2008**, 65; c) J. B. Barriwal, K. D. Upadhyay, A. T. Manvar, J. C. Trivedi, J. S. Singh, K. S. Jain, A. K. Shah, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2279.
- [9] Thiazesim, ein Medikament gegen Depression: a) J. Krapcho, E. R. Spitzmiller, C. F. Turk, *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 544; b) J. Krapcho, C. F. Turk, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 191; c) J. Krapcho, C. F. Turk, J. J. Piala, *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 361. Diltiazem als Ca<sup>2+</sup>-Kanalblocker zur Behandlung von Bluthochdruck: d) T. Nagao, M. Sato, H. Nakajima, A. Kiyomoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, 21, 92; e) H. Inoue, S. Takeo, M. Kawazu, H. Kugita, *Yakugaku Zasshi* **1973**, 93, 729.
- [10] a) Q.-L. Pei, H.-W. Sun, Z.-J. Wu, X.-L. Du, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7849; b) T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8551; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8679; c) X. Fang, J. Li, C.-J. Wang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3448; d) E. N. Jacobsen, L. Deng, Y. Furukawa, L. E. Martínez, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4323.
- [11] Y. Fukata, K. Asano, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5320.
- [12] a) S. Urban, N. Ortega, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3803; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3887; b) N. Ortega, S. Urban, B. Beiring, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1710; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1742; c) D. Zhao, B. Beiring, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8454; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8612; d) N. Ortega, D.-T. D. Tang, S. Urban, D. Zhao, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9500; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 9678; e) J. Wysocki, N. Ortega, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8751; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8896.
- [13] NHCs als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse: a) S. P. Nolan, *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; b) F. Glorius, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, Berlin, **2007**; c) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2824; d) S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612; e) S. Bellemin-Lapponnaz, S. Dagorne, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8747; f) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 510, 485. Aufsätze zu den physikochemischen Eigenschaften von NHCs: g) T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6940; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 7094; h) D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6723.
- [14] CCDC 1441631 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) erhältlich.
- [15] F. Hoffmann-Emery, R. Jakob-Roetne, A. Flohr, F. Bliss, R. Reents, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6380.

Eingegangen am 30. Dezember 2015  
Online veröffentlicht am 5. Februar 2016