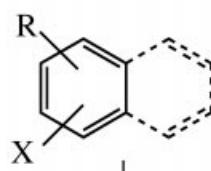
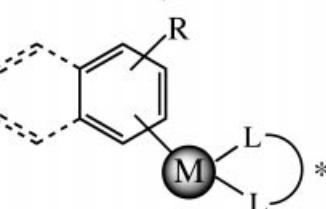


Durch Nutzung chiraler Metallkomplexe kann eine effiziente stereochemische Kontrolle von Aryltransferreaktionen erreicht werden.



chiraler Metallkomplex

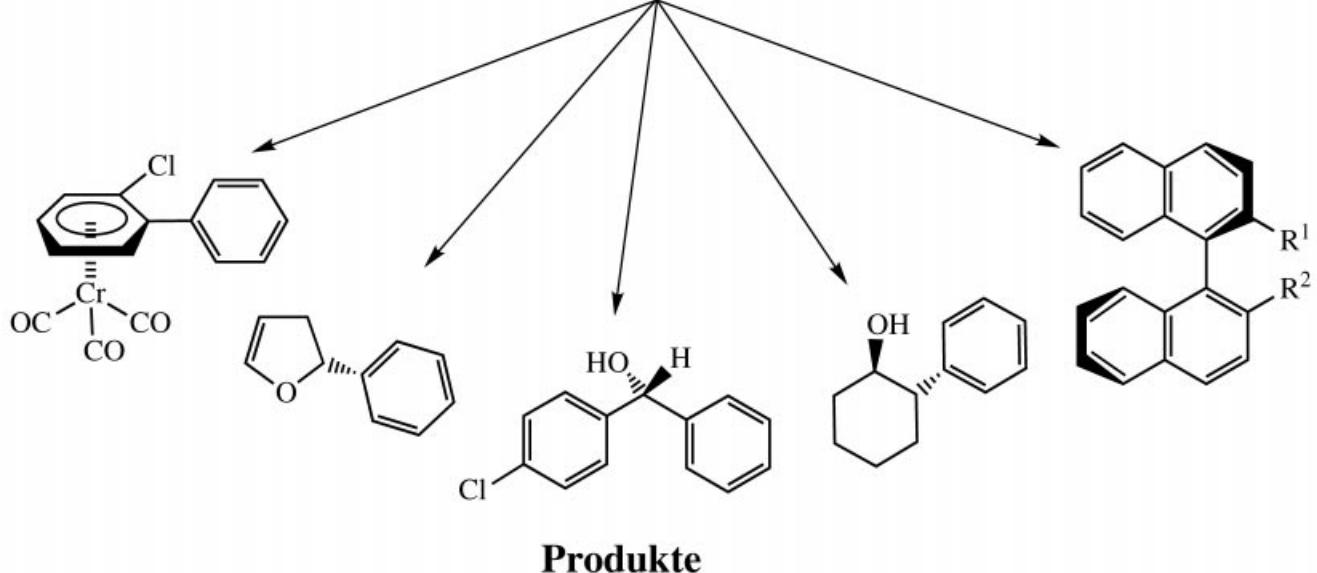


Substrat



(R)-Enantiomer

(S)-Enantiomer



Katalysierte asymmetrische Arylierungen

Carsten Bolm,* Jens P. Hildebrand, Kilian Muñiz und Nina Hermanns

Professor K. Barry Sharpless zum 60. Geburtstag gewidmet

Additions- und Substitutionsreaktionen mit Kohlenstoffnucleophilen sind grundlegende Prozesse der organischen Synthese, und die Entwicklung von breit anwendbaren asymmetrischen Varianten ist heutzutage noch immer eine große Herausforderung. Im Unterschied zu enantioselektiven

Alkyltransferreaktionen sind die entsprechenden Arylierungen bei weitem noch nicht ausgereift, und die bekannten Verfahren zeichnen sich entweder durch eine begrenzte Anwendungsbreite oder eingeschränkte Selektivitäten aus. In dieser Übersicht fassen wir die bestehenden Verfahren zu

katalysierten enantioselektiven Arylübertragungen zusammen und stellen neuere Entwicklungen in diesem Bereich vor.

Stichwörter: Arylierungen • Asymmetrische Synthesen • Homogene Katalyse • Übergangsmetalle

1. Einleitung

Der Bedarf an enantiomerenreinen chiralen Verbindungen zur Synthese von Arzneimitteln und Agrochemikalien hat in den vergangenen zehn Jahren erheblich zugenommen.^[1] Obwohl einige Methoden zur Gewinnung von enantiomerenreinen Substanzen wie die klassische Racematspaltung durch Salzbildung oder die Verwendung chiraler Hilfsstoffe in asymmetrischen Synthesen bekannt sind, werden katalytische Verfahren meist als ökonomisch überlegen angesehen.^[2] Die asymmetrische Metallkatalyse nimmt hierbei eine herausragende Stellung ein, und viele neue, in den letzten Jahren entwickelte enantioselektive Prozesse basieren auf der Verwendung von Hauptgruppen- oder Übergangsmetallen.^[3] Wesentliche Fortschritte wurden in Hinblick auf die Selektivität und die Anwendungsbreite sowohl in katalysierten Kohlenstoff-Kohlenstoff- wie auch Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungsknüpfungen erzielt. Besonders herausragende Beispiele für enantioselektive Alkylierungen sind die asymmet-

rische Addition von Dialkylzinkreagentien an Aldehyde^[4] und die palladiumkatalysierte allylische Alkylierung,^[5] die mittlerweile sogar soweit entwickelt wurden, dass sie als Testreaktionen für neues „Ligandendesign“ genutzt werden können. Vor dem Hintergrund dieser beeindruckenden Erfolge und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass heute nicht-asymmetrische metallkatalysierte Kreuzkupplungen^[6, 7] an der Schwelle zu wirklich allgemein anwendbaren Prozessen stehen, ist es zunächst verwunderlich, dass die Entwicklung analoger enantioselektiver Übertragungen von Einheiten mit sp- und sp²-hybridisierten Kohlenstoffzentren offenbar weniger Aufmerksamkeit erfahren hat.^[8] Die Ursachen hierfür sind mannigfaltig. So ist die Synthese von geeigneten Transferreagentien, die eine hohe Toleranz gegenüber empfindlichen Funktionalitäten im Substrat oder im Reagens aufweisen, oft schwierig. Darüber hinaus ist aufgrund der Reaktivität vieler dieser Reagentien keine zusätzliche Lewis-Säure-Katalyse möglich, und oft sind für hohe Enantioselektivitäten niedrige Reaktionstemperaturen nötig, die dann eine effiziente Transmetallierung problematisch werden lassen.

Nicht zuletzt stecken auch die bisherigen Methoden zur Identifizierung neuer, hoch enantioselektiver Metallkatalysatoren noch in den Kinderschuhen, und viele der erfolgreichen Katalysatoren für den asymmetrischen Transfer von Einheiten mit sp²- und sp-hybridisierten Kohlenstoffzentren basieren auf klassischen axial- oder planarchiralen Liganden wie BINAP oder Ferrocenen (die in diesem Beitrag verwendeten Abkürzungen sind im Anhang erläutert). Obwohl viel versprechende Hochdurchsatz-Screening-Verfahren (high-throughput screening, HTS) gegenwärtig entwickelt werden, bieten sie zum jetzigen Zeitpunkt noch keine allgemeingültigen Lösungsansätze.^[9, 10]

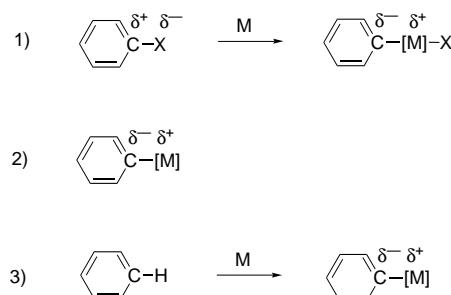
[*] Prof. Dr. C. Bolm, Dr. J. P. Hildebrand,^[+] Dr. K. Muñiz,^[++]
Dipl.-Chem. N. Hermanns
Institut für Organische Chemie
RWTH Aachen
Prof.-Pirlet-Straße 1, 52056 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49)241-8022-391
E-mail: carsten.bolm@oc.rwth-aachen.de

[+] Derzeitige Adresse:
Department of Chemistry
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139 (USA)

[++] Derzeitige Adresse:
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)

Die selektive Bildung einer geeigneten Aryl-Metall-Zwischenstufe ist eine der Hauptanforderungen bei Aryltransferreaktionen. Prinzipiell lassen sich hierbei drei Wege^[11] unterscheiden, die mechanistisch gesehen von der Art der Arylvorstufe abhängen (Schema 1):

- 1) Bildung einer Aryl-Metall-Verbindung durch (formale) Metallinsertion in eine C_{Aryl}-X-Bindung (X = Halogenid, Alkoxy, Carboxy usw.). Solch ein Prozess bietet den Vorteil, dass das zu übertragende Fragment aus leicht verfügbaren Ausgangsverbindungen (z.B. Arylhalogeniden), die zudem oft kommerziell erhältlich sind, zugänglich ist. Der Metallkatalysator ist hierbei an zwei Reaktionsschritten beteiligt: Zuerst an einer Umpolung des zu übertragenden Fragmentes, dann an der nachfolgenden Kupplung mit dem Reaktionspartner.
- 2) Verwendung einer bereits vorgeformten Aryl-Metall-Verbindung, die entweder die reaktive Spezies selbst ist oder als Vorstufe für eine anderere metallhaltige Verbindung dient, die durch Transmetallierung erhalten wird. In



Schema 1. Mechanistische Szenarien zur Synthese von Aryl-Metall-Zwischenstufen für Aryltransferreaktionen. Erläuterungen siehe Text.

diesem Fall enthält die Arylvorstufe bereits ein nucleophiles Kohlenstoffatom, und eine Umpolung ist nicht mehr erforderlich. Beispielhaft seien hier Reaktionen genannt, in denen Diarylzinkreagentien, Aryltrialkylstannane oder Grignard-Reagentien als Ausgangsverbindungen dienen,



C. Bolm



J. P. Hildebrand



K. Muñiz



N. Hermanns

Carsten Bolm, geboren 1960 in Braunschweig, studierte Chemie an der Technischen Universität Braunschweig und an der University of Wisconsin, Madison (USA). 1987 promovierte er bei Prof. Manfred Reetz in Marburg. Nach einen Postdoc-Aufenthalt bei Prof. Barry Sharpless am MIT in Cambridge (USA) habilitierte er bei Prof. Bernd Giese in Basel (Schweiz). 1993 wurde er auf eine Professur für Organische Chemie an der Philipps-Universität Marburg berufen, und seit 1996 ist er Lehrstuhlinhaber für Organische Chemie an der RWTH Aachen. Er erhielt unter anderem folgende Preise und Auszeichnungen: den Heinz-Maier-Leibnitz-Preis, den ADUC-Jahrespreis für Habilitanden, den Jahrespreis für Chemie der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen, den Otto-Klung-Preis und den Otto-Bayer-Preis.

Jens P. Hildebrand, geboren 1971, studierte an der Universität Hannover sowie am Imperial College of Science, Technology and Medicine in London (Großbritannien). 1996 erhielt er sein Diplom in Chemie, und 1999 promovierte er mit einer unter Anleitung von Prof. Bolm angefertigten Arbeit an der RWTH Aachen. Zurzeit ist er als DAAD-Stipendiat in der Gruppe von Prof. Gregory C. Fu am Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (USA), tätig.

Kilian Muñiz, geboren 1970 in Hildesheim, studierte Chemie an der Universität Hannover, am Imperial College, London (Großbritannien), sowie an der Universidad de Oviedo (Spanien). 1996 erhielt er sein Diplom in Chemie, und 1998 promovierte er mit einer unter Anleitung von Prof. Bolm angefertigten Arbeit an der RWTH Aachen. Nach einem Postdoc-Aufenthalt (1999/2000) als Alexander-von-Humboldt/JSPS-Stipendiat bei Prof. Ryoji Noyori an der Nagoya University (Japan) ging er zu Prof. Karl Heinz Dötz an die Universität Bonn, wo er sich zurzeit als Liebig-Stipendiat des Fonds der Chemischen Industrie mit Arbeiten zu seiner Habilitation beschäftigt.

Nina Hermanns, geboren 1974 in Hannover, studierte Chemie an der RWTH Aachen, an der Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille (Frankreich) und am Royal Institute of Technology in Stockholm (Schweden). 1999 erhielt sie ihr Diplom in Chemie. Zurzeit arbeitet sie als Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Prof. Bolm an enantioselektiven Aryltransferreaktionen von Organozinkspezies auf Carbonylverbindungen.

die dann im Verlaufe des Aryltransferprozesses auf den Metallkatalysator ummetalliert werden.

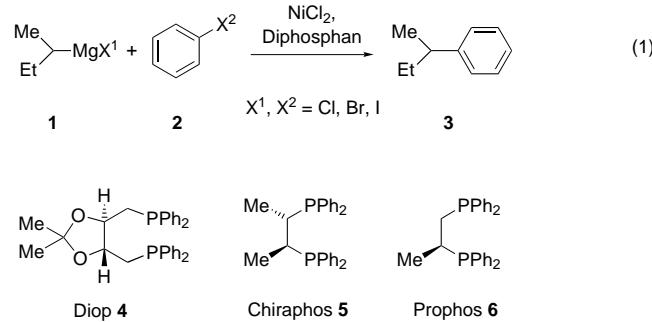
3) Bildung von Aryl-Metall-Verbindungen durch C_{Aryl}-H-Aktivierung. Obwohl solche Transformationen seit einiger Zeit bekannt sind,^[11, 12] konnten beachtliche Fortschritte erst kürzlich erzielt werden.^[13] Zum jetzigen Zeitpunkt findet sich im Bereich der asymmetrischen Katalyse nur eine einzige Anwendung, in der ein nichtaktiviertes Aren für eine Reaktionsfolge mit direkter C_{Aryl}-H-Aktivierung genutzt wird (siehe Abschnitt 2.2).^[14]

Asymmetrische Aryltransferreaktionen sind bereits seit den frühen 70er Jahren des 20. Jahrhunderts bekannt, in denen Consiglio und Botteghi^[15] sowie Kumada et al.^[16] über enantioselektive Grignard-Kreuzkupplungsreaktionen berichteten. Bei anderen Umsetzungen, wie der 1,2- und der 1,4-Addition oder der asymmetrischen Öffnung von *meso*-Epoxiden, sind wesentliche Fortschritte erst kürzlich erzielt worden (siehe Abschnitte 2.5, 4, 6). In diesem Beitrag sollen die entscheidenden Erfolge und Fortschritte in der Entwicklung katalysierter asymmetrischer Arylierungen hervorgehoben werden.

2. Asymmetrischer Aryltransfer in Kreuzkupplungsreaktionen

2.1. Grignard-Kreuzkupplungen und verwandte Prozesse

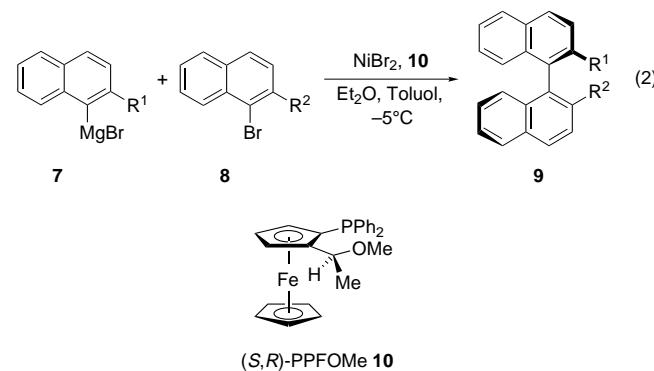
Palladium- und nickelkatalysierte Kreuzkupplungen gehören heutzutage zu den bekanntesten Methoden zur Knüpfung von C-C-Bindungen.^[6] Eine große Zahl von Reagentien, darunter Arylstannane, Arylborane und Boronsäureester, um nur einige zu nennen, sind für die effiziente Übertragung von Arylgruppen entwickelt worden. Grignard-Verbindungen gehörten zu den ersten, die in Aryl-Kreuzkupplungsreaktionen^[17] – wie von Consiglio und Botteghi^[15] sowie Kumada et al.^[16] beschrieben – verwendet wurden. So reagiert das 2-Butylmagnesiumhalogenid **1** mit dem Arylhalogenid **2** in Gegenwart eines Nickelkatalysators und gibt 2-Phenylbutan **3** in hoher Ausbeute [Gl. (1)]. Asymmetrische Reaktionen



dieses Typs wurden mit chiralen Diphosphanen wie Diop **4** (bis zu 17% ee), Chiraphos **5** (43% ee) oder Prophos **6** (bis zu 47% ee) möglich. Da **1** leicht racemisiert, ist die Umsetzung beider Enantiomere des sekundären Alkyl-Grignard-Reagens möglich. Sowohl die absolute Konfiguration von **3** als auch die Enantioselektivität hängen von der Art der Halo-

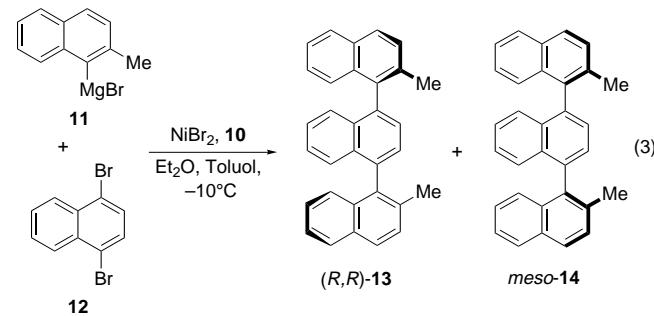
genidsubstituenten in **1** und **2** ab, wobei die entsprechenden Bromide die besten Substrate sind.

Mit Aryl-Grignard-Reagentien sind axialchirale 1,1'-Binaphthylderivate zugänglich. Während frühe Verfahren durch geringe Umsätze und moderate Selektivitäten gekennzeichnet waren,^[17] erzielten Hayashi, Ito et al. mit dem (Phosphanylferrocenyl)ethylmethylether **10** in nickelkatalysierten Kreuzkupplungen einen ersten Durchbruch.^[18] Dabei wurden die axialchiralen Produkte **9** mit hohen Enantioselektivitäten (z. B. für R¹, R² = Me: 95% ee) und in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten [Gl. (2)]. Bei niedrigen Temperaturen konnte auch 1-Naphthylchlorid verwendet werden, wobei das Produkt sogar mit einem höheren Enantiomerenüberschuss gebildet wurde, als das mit dem entsprechenden Bromid der Fall war.



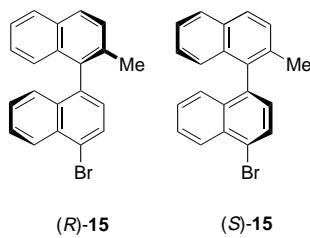
Die Ethergruppierung am stereogenen Zentrum in **10** war für den Erfolg dieses asymmetrischen Aryltransfers entscheidend. Nickelkomplexe mit strukturell verwandten Bisphosphanen oder P,N-Liganden wiesen eine erheblich geringere Aktivität auf. Es ist zu vermuten, dass das Ethersauerstoffatom das Magnesiumatom der Grignard-Verbindung koordiniert und so das Reagens in der für die Transmetallierung geeigneten Weise an das Nickelzentrum herangeführt wird.

Diese Kreuzkupplungen ließen sich auch zur enantioselektiven Synthese axialchiraler Ternaphthaline nutzen [Gl. (3)].^[19] So wurde (*R,R*)-**13** aus 1,4-Dibromnaphthalin **12** mit sehr hohem Enantiomerenüberschuss (bis zu 95%) erhalten.^[19b] Daneben entstand allerdings das achirale *meso*-Ternaphthalin **14** (**13:14** = 86:14).



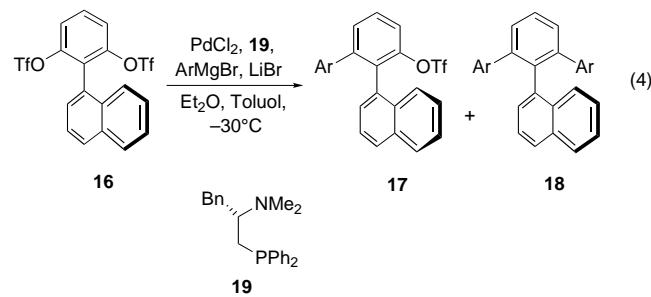
Die Konfiguration und das Verhältnis der Produkte dieser Katalyse wurden wie folgt erklärt: Die asymmetrische Kreuzkupplung zwischen **11** und **12** verläuft mit ähnlicher

Enantioselektivität wie die Synthese der 1,1'-Binaphthyle bei den Kupplungen der oben besprochenen Monobromnaphthaline^[18] und liefert (*R*)- und (*S*)-**15** im Verhältnis 90:10. Das



neu entstandene Stereoelement (eine chirale Achse) in **15** hat nur einen untergeordneten Einfluss auf den zweiten Kupplungsschritt und den Reaktionsweg, wodurch die Bildung des (*R*)-Enantiomers auch hier dominiert. Das Überschussenantiomer von **15** liefert fast ausschließlich (*R,R*)-**13**, das Unterschussenantiomer hauptsächlich *meso*-**14**. Aus dieser Zweistufenkupplung resultiert somit eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses des Endproduktes, die letztlich zur Synthese des Ternaphthalins (*R,R*)-**13** mit sehr hohem *ee*-Wert führt.

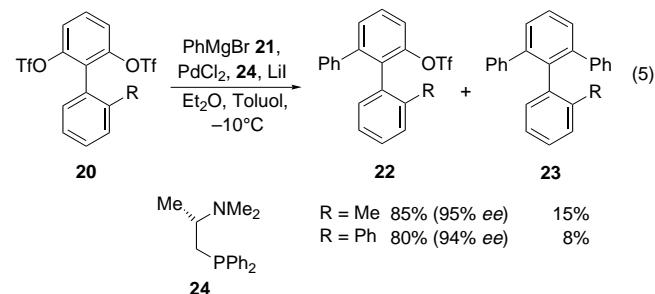
Eine interessante Alternative zu diesen „konventionellen“ asymmetrischen Kreuzkupplungen zwischen zwei Arylgruppen bietet die selektive Substitution einer enantiotopen Gruppe in einem prochiralen Substrat. So beschrieben Hayashi et al. 1995 eine elegante Desymmetrisierung von Biarylverbindungen wie **16**, die in hohen Ausbeuten (87%) und mit sehr guten Enantioselektivitäten (93% *ee*) zu axial-chiralem **17** führt [Gl. (4)].^[20] Diese Transformation wurde



durch die selektive Kupplung eines Arylmagnesiumbromids mit einer der enantiotopen Triflatgruppen von **16** bei tiefer Temperatur möglich, wobei ein chiraler Palladiumkomplex mit (*S*)-Phephos **19** als Ligand als Katalysator diente.^[21] Wie von anderen Kreuzkupplungen bekannt, hatte die Zugabe eines geeigneten Additivs einen erheblichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf.^[22] So führte die Verwendung von Lithiumbromid nicht nur zu höheren Ausbeuten, sondern auch zu einer besseren asymmetrischen Induktion.^[23] Während Lithiumiodid zumeist ebenso gut geeignet war, lieferte das entsprechende Chlorid schlechtere Ergebnisse. Interessanterweise hatte die Menge des zugegebenen Additivs nur einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, nicht jedoch auf die Enantioselektivität. So ergab die Verwendung äquimolarer Mengen hohe Produktausbeuten, mit weniger oder mehr Lithiumsalz waren diese deutlich niedriger.

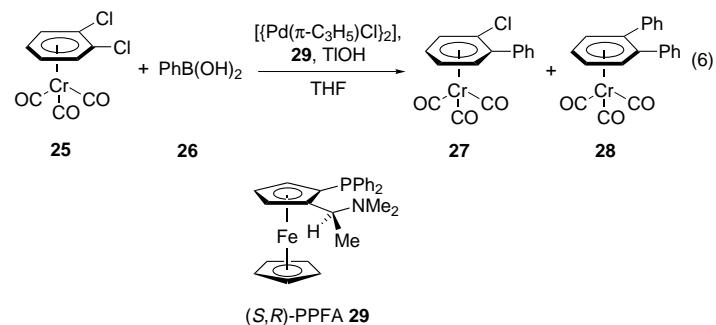
Diese Katalyse geht mit einer kinetischen Racematspaltung einher,^[24] was zu einer Erhöhung des Enantiomerenüberschusses der zunächst gebildeten Verbindung **17** führt.^[25] Wie in Studien mit racemischem **17** nachgewiesen wurde, reagiert das in der ersten durch Palladium/(*S*)-Phephos katalysierten Phenyllierung von **16** gebildete Unterschussenantiomer (*R*)-**17** im zweiten Schritt etwa fünfmal schneller als sein Enantiomer (*S*)-**17** zur achiralen bisarylierten Verbindung **18**.^[26] Der Enantiomerenüberschuss von **17** wird dadurch erheblich gesteigert, allerdings auf Kosten der Ausbeute.

Während Katalysen mit *m*-Tolylmagnesiumbromid ebenfalls die entsprechenden Biaryle mit hohen Selektivitäten liefern, waren andere Grignard-Reagentien wie *o*- und *p*-Tolylmagnesiumhalogenid oder *p*-Chlorphenylmagnesiumhalogenid inaktiv. Später berichteten die Autoren, dass auch prochirale Bi- und Terphenyle als Substrate eingesetzt werden können.^[27] Dabei erwiesen sich von Aminosäuren abgeleitete P,N-Liganden mit kleineren Substituenten am stereogenen Zentrum als besonders effektiv, und ein Palladiumkatalysator mit (*S*)-Alaphos **24** als Ligand war allen anderen Pd/Ligand-Kombinationen überlegen [Gl. (5)].



Auch andere Grignard-Reagentien einschließlich der Alkinylmagnesiumhalogenide^[28] konnten eingesetzt werden, wodurch sich die Anwendungsbreite dieser asymmetrischen Kreuzkupplung mit ihrer Differenzierung enantiotoper Gruppen erweitern ließ.

Dieselben Prinzipien nutzend untersuchten Uemura, Hayashi et al. die Desymmetrisierung planar-prochiraler Verbindungen wie **25** [Gl. (6)].^[29] So führte der Einsatz eines

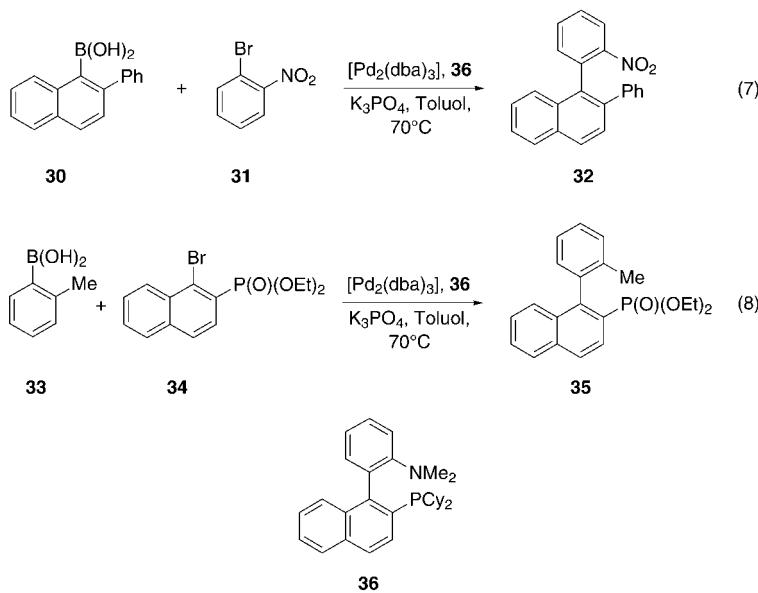


Palladiumkatalysators mit (*S,R*)-PPFA **29** als Ligand zur Bildung der planarchiralen Verbindung **27** mit 69% *ee*. Daneben wurde in geringen Mengen das achirale Bis-

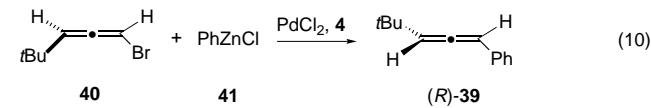
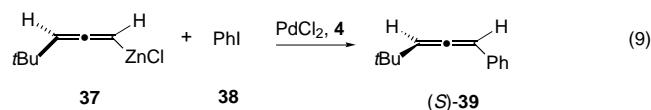
Kupplungsprodukt **28** erhalten. Besonders hervorzuheben ist, dass hier eine Boronsäure als Aryltransferreagens verwendet wurde und dass damit diese Umsetzung ein seltenes Beispiel für eine asymmetrische Suzuki-Miyaura-Kupplung ist.^[30] Die Reaktion ist gegenüber elektronischen Effekten im Substrat empfindlich, und der Einsatz der elektronenreicherer 4-Methoxyphenylboronsäure führt zu einer Erniedrigung der Enantioselektivität sowie einer stark herabgesetzten Reaktionsgeschwindigkeit.

Beispiele für asymmetrische Suzuki-Kupplungen mit Arylboronsäureestern zur Synthese axialchiraler Biaryle wurden kürzlich von Cammidge und Crépy beschrieben.^[31] Dieser Prozess ähnelt den analogen Grignard-Kreuzkupplungen und beruht auf der Verwendung des von Hayashi, Uemura et al. beschriebenen Ferrocens **29**. So wird mit $\text{PdCl}_2/\mathbf{29}$ in der Kupplung der Edukte **7** und **8** ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$) das entsprechende Binaphthyl **9** mit bis zu 85 % *ee* erhalten.

Fast zeitgleich zu Cammidge und Crépy berichteten Yin und Buchwald über die ersten katalysierten enantioselektiven Synthesen von funktionalisierten Biarylen.^[32] In diesem Fall wurden axialchirale Varianten der hochaktiven Buchwald-Katalysatoren für Kreuzkupplungen^[33] verwendet, die die Reaktionen zu den entsprechenden Produkten **32** und **35** mit bis zu 92 % *ee* katalysierten [Gl. (7) und (8)]. Verbindung **36** erwies sich dabei als Ligand der Wahl. Eine Verringerung der Katalysatorbeladung auf 0.2 Mol-% führte zu keinem Verlust der Enantioselektivität, und auch der Einsatz eines Arychlors sowie -iodids gab nahezu identische Ergebnisse.



Eine katalysierte Synthese enantiomerenangereicherter Allene wurde von van Koten, Elsevier et al. beschrieben [Gl. (9) und (10)].^[34] In der durch einen Palladiumkomplex mit Diop **4** als chiralem Ligand katalysierten Negishi-Kupplung von racemischem **37** mit Phenyljodid **38** wurde **(S)-39** mit 25 % *ee* gebildet. Das gleiche Produkt entstand durch Reaktion von Bromallen **40** und Phenylzinkchlorid **41**. In diesem Fall hatte **39** jedoch die entgegengesetzte absolute Konfiguration und wies nur einen Enantiomerenüberschuss von 9 % *ee*



auf. Kupplungen mit Magnesium- oder Kupfer-Derivaten von **37** lieferten **(S)-39**. Obwohl die erzielten Enantioselektivitäten in diesen frühen Arbeiten noch recht niedrig waren, könnte der Einsatz von anderern Liganden zu weiteren signifikanten Verbesserungen führen.

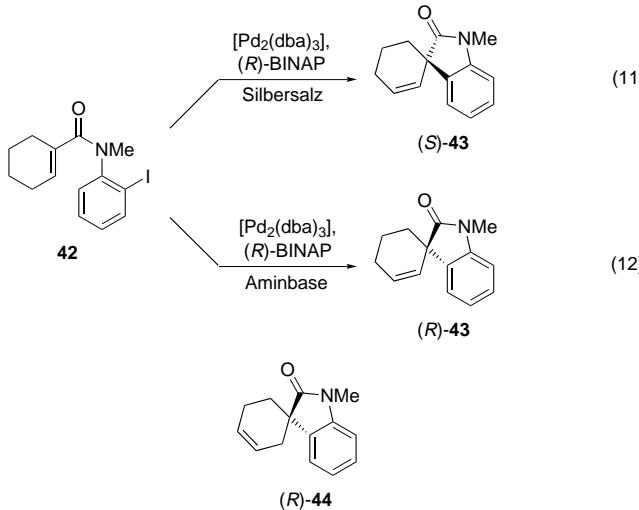
In den mehr als zwanzig Jahren, die seit der Beschreibung des Konzepts durch Consiglio und Botteghi^[15] sowie Kumada et al.^[16] vergangen sind, sind beeindruckende Enantioselektivitäten in Arylierungen mit palladium- und nickelkatalysierten Kreuzkupplungen erzielt worden. Besonders bemerkenswert sind hier die Synthesen enantiomerenangereicherter Biaryle aus Arylhalogeniden und aromatischen Grignard-Reagentien. Trotz dieser beachtlichen Erfolge sind weitere Anstrengungen nötig. So bleibt die Entwicklung von breiter anwendbaren Katalysatoren und allgemeinen Prozessen, die den Einsatz von verschiedenen Aryltransferreagentien eröffnen, auch weiterhin eine Herausforderung für zukünftige Arbeiten. Darüber hinaus wird der synthetisch arbeitenden Chemiker mit der Erweiterung des bestehenden Konzept zur Kreuzkupplung von Arylmagnesiumreagentien auf die Verwendung von Boronsäureestern, Zinkreagentien und Arylstannanen mit einem sehr nützlichen Portfolio an asymmetrischen Kreuzkupplungen ausgestattet werden. Idealerweise wäre dann der Transfer verschiedenster Arylgruppen auf jedes beliebige Substrat mit durchweg ausgezeichneter Enantioselektivität möglich.

2.2. Asymmetrische Arylierungen durch Heck-Reaktionen

Die unabhängig von Mizoroki et al.^[35] sowie Heck und Nolley^[36] entdeckte palladiumkatalysierte Kupplung von Arylhalogeniden oder -sulfonaten an Olefine gehört sowohl aus industrieller als auch aus akademischer Sicht zu den wohl bedeutendsten Aryltransferreaktionen.^[37] Sie ist mittlerweile eines der nützlichsten Werkzeuge in der organischen Synthese, wobei die Anwendungen in den wegweisenden Totalsynthesen von Taxol durch Danishefsky^[38] sowie von Morphin durch Overman^[39] sicherlich zu den Höhepunkten der vielen beschriebenen Beispiele zählen.^[40] Eine wichtige Erweiterung dieser Methode bildet die Entwicklung asymmetrischer Varianten sowohl der intra- als auch der intermolekularen Heck-Reaktion, und auch diese enantioselektiven Prozesse haben zahlreiche elegante Anwendungen in der Naturstoffsynthese gefunden.^[41]

Die erste asymmetrische Heck-Reaktion wurde 1989 von Shibasaki et al. beschrieben, wobei es sich um eine intramolekulare Cyclisierung handelte, bei der *cis*-Decaline mit moderaten Enantiomerenüberschüssen (bis zu 46 %) erhalten wurden.^[42] Fast zeitgleich berichteten Overman et al. über ihre Ergebnisse hinsichtlich asymmetrischer Aryl/Vinylkupplungen.^[43] In diesem Fall führte ein Katalysatorsystem bestehend aus Palladiumacetat und Diop **4** zur Polycyclisierung eines Trienyltriflates unter Bildung von spirocyclischen Dienonen. Die erzielten Enantioselektivitäten ähnelten denen in Shibasakis Decalinsynthese. Interessanterweise handelte es sich in beiden Fällen um intramolekulare Reaktionen,^[44] bei denen die enantioselektive Übertragung einer ungesättigten Einheit an eine olefinische Doppelbindung zum Aufbau eines quartären Stereozentrums führte.^[45]

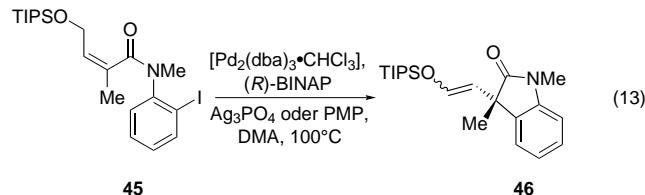
Im Mittelpunkt neuerer Bemühungen steht die Synthese von Spirooxindolen, die bedeutende Bausteine für komplexe Naturstoffe sind. Die intramolekulare asymmetrische Heck-Reaktion bietet hier einen günstigen Ansatz zur Synthese solcher Heterocyclen mit quartären stereogenen Kohlenstoffzentren. So führt die Cyclisierung von **42** unter Standardbedingungen, d.h. in Gegenwart eines Palladiumkatalysators mit (*R*)-BINAP als chiralem Liganden und eines geeigneten Silbersalzes, zu (*S*)-**43** mit guter Enantioselektivität (80 % ee) und Ausbeute [Gl. (11)].^[46]



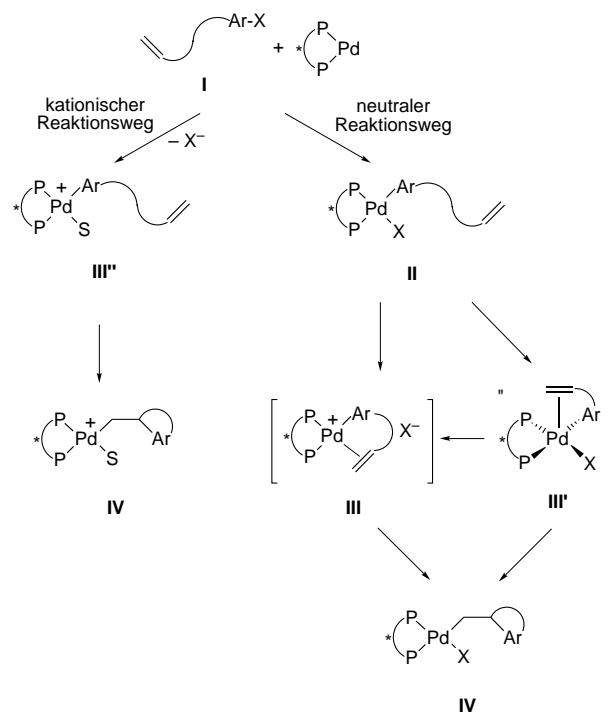
In Reaktionen ohne Additiv weist das Produkt die entgegengesetzte absolute Konfiguration auf [Gl. (12)].^[47] Dieser Reaktionsweg, der mit dem gleichen Katalysator ((*R*)-BINAP/[Pd₂(dba)₃]) (*R*)-**43** liefert, kann durch die Zugabe von 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (PMP) noch begünstigt werden.^[48] Daneben führt eine Sequenz aus β -Hydrideliminierung, Readdition und erneuter β -Hydrideliminierung zu einer kinetischen Racematspaltung des zunächst entstandenen Spirooxindols **43** (analoge Phänomene treten auch in intermolekularen Heck-Reaktionen auf, siehe Schema 3), sodass die Cyclisierung von **42** zu (*R*)-**43** (45 %, 89–95 % ee) von der Bildung des Regiosismers (*R*)-**44** begleitet wird. Dieses wird mit einem Enantiomerenüberschuss von nur 31 % gebildet, was darauf hindeutet, dass das *S*-konfigurierte

Unterschussenantiomer von **43** schneller isomerisiert als (*R*)-**43**. So kommt es zu einer Enantiomerenreicherung von (*R*)-**43** auf Kosten der Produktausbeute.

Aufgrund einer analogen kinetischen Racematspaltung gibt das (*Z*)- α,β -ungsättigte Anilid **45** sowohl unter neutralen als auch kationischen Reaktionsbedingungen das entsprechende Produkt **46** mit einer hohen Enantioselektivität (von bis zu 92 % ee) [Gl. (13)].^[41b, 49]



In Schema 2 sind diese Prozesse aus mechanistischer Sicht zusammengefasst: Im kationischen Reaktionspfad wird dem Silbersalz die Rolle eines Halogenidfängers zugeschrieben,

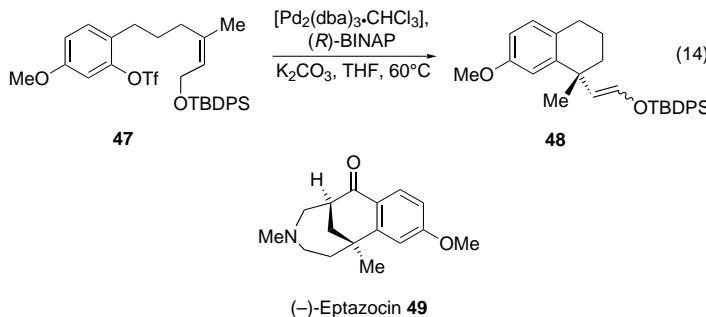


Schema 2. Die möglichen Reaktionspfade bei intramolekularen Heck-Reaktionen (S = Solvens).

der zudem das Halogenidatom aus dem Palladiumkomplex entfernt. Das resultierende kationische Palladiumintermediat **III''** zeichnet sich durch seine verringerte Tendenz zur Abspaltung des Liganden vom Metallzentrum aus. Wie von Hayashi et al. in intermolekularen Heck-Reaktionen gezeigt wurde (siehe unten), ist das Auftreten einer vierfach koordinierten Zwischenstufe, in der BINAP zweizählig gebunden ist, für hohe Enantioselektivitäten unabdingbar. Eine hinreichende Chelatisierung ist jedoch nur dann gewährleistet, wenn das Halogenidatom vollständig vom Metallzentrum entfernt worden ist. Auch die Basizität des Additivs hat einen erheblichen Einfluss auf die Ausbeute und die Enantioselek-

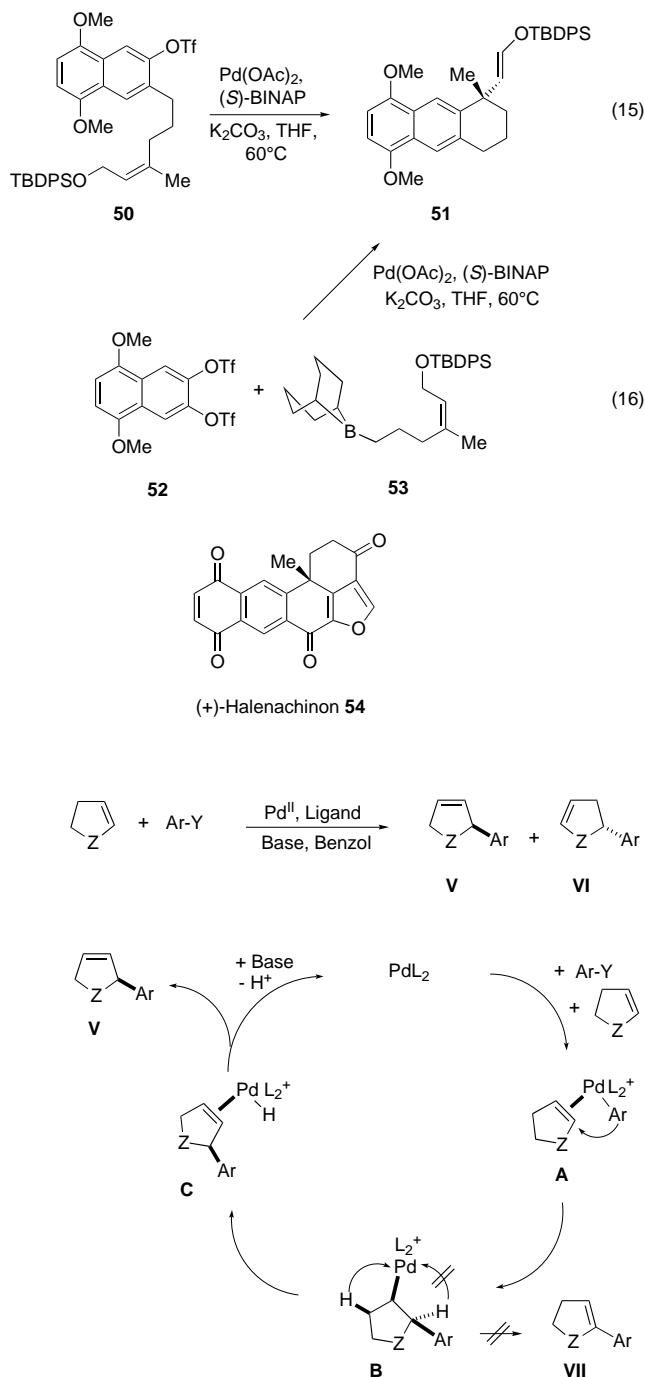
tivität der Reaktion. So verzögern weniger basische Silbersalze die Cyclisierung und führen zu erheblich geringeren Enantiomerenüberschüssen. Während der kationische Reaktionspfad offensichtlich über die Zwischenstufe **III''** verläuft, scheint der enantiodiskriminierende Schritt der neutralen Variante entweder die Koordinierung des Olefins (**III/III'**) oder die Insertion (**IV**) zu sein, wobei der Austausch des Halogenids durch das gebundene Olefin (**III**) wahrscheinlicher ist.

Asymmetrische Heck-Prozesse lassen sich auch für die Synthesen von Tetralinen mit quartären Stereozentren nutzen. So wird in Shibasakis Totalsynthese von (–)-Eptazocin **49** der Tetralingrundkörper **48** in hoher Ausbeute (90 %) und mit ausgezeichneter Enantioselektivität (90 % *ee*) aufgebaut [Gl. (14)].^[50] Das (*Z*)-Alken **47** gab dabei wesentlich höhere Enantiomerenüberschüsse als das (*E*)-Isomer, und beide Diastereomere gaben in der Heck-Cyclisierung jeweils **48** mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration.^[44d]



Andere Cyclisierungen zur Synthese von Tetralinen verlaufen ebenfalls mit außerordentlich hoher Enantioselektivität. So wird das Schlüsselintermediat **51** für die Totalsynthese von (+)-Halenachinon **54** mit einem BINAP-modifizierten Palladiumkatalysator durch Ringschluss von **50** mit 87% *ee* und in 78% Ausbeute erhalten [Gl. (15)].^[51] Alternativ dazu ist **51** auch durch eine Suzuki-Kupplung gefolgt von einer asymmetrischen Heck-Reaktion unter Verwendung von **52** und **53** in einem Eintopfprozess mit fast identischer Enantioselektivität (85% *ee*) zugänglich [Gl. (16)].^[52]

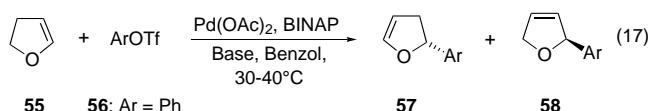
Intermolekulare Reaktionen zwischen Olefinen und Arylquellen sind vor allem für cyclische Substrate entwickelt worden. Das allgemeine Konzept ist in Schema 3 dargestellt. Der Bildung einer Pd^0 -Spezies aus einer geeigneten Pd^{II} -Quelle folgt die oxidative Addition in die Aren-Heteroatom-Bindung ($Ar-Y$). Nach der Substitution der Gruppe Y entsteht durch Koordinierung des Olefins der kationische Pd -Olefin-Komplex **A**. Ein regioselektiver Aryltransfer durch *syn*-Addition liefert die Palladaspezies **B**, welche nach reduktiver β -Hydrideliminierung den Metallkomplex regeneriert und zu **C** führt. Da ein solcher Prozess als *syn*-Eliminierung verlaufen muss, kann das Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum nicht entfernt werden, wodurch die Bildung des achiralen Produkts **VII** ausgeschlossen wird. Stattdessen findet die β -Hydrideliminierung am verbleibenden benachbarten Kohlenstoffatom statt, wodurch der Hydrid-Olefin-Komplex **C** gebildet wird, aus dem schließlich das



Schema 3. Mechanismus intermolekularer Heck-Reaktionen.

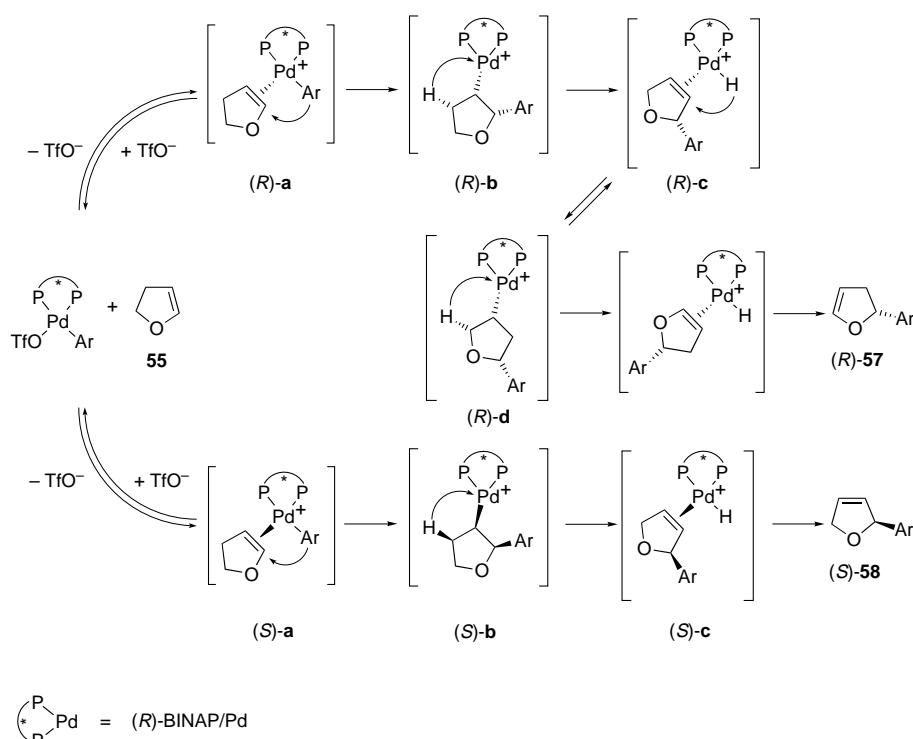
Produkt **V** freigesetzt wird. Es folgt die basenvermittelte Regenerierung des Pd⁰-Katalysators. Häufig ist die regioisomere Verbindung **VI**, deren Bildung später im Detail besprochen wird, das Hauptprodukt der Katalyse.

Eine enantioselektive Variante intermolekularer Heck-Reaktionen wurde zuerst von Hayashi et al. 1991 beschrieben.^[53] Bei Verwendung eines aus Palladiumacetat und BINAP als zweizähnigem Liganden erhaltenen Katalysators wurden durch Reaktion von Aryl triflaten mit 2,3-Dihydrofuran **55** als olefinischem Reaktionspartner^[54] 2-Aryl-2,3-dihydrofurane **57** mit Enantioselektivitäten von bis zu 93 % ee erhalten [Gl. (17)].^[55] Dagegen gaben Aryliodide nur race-



mische Produkte, woraus der Schluss gezogen wurde, dass die Liganden des neutralen $[\text{ArPd}(\text{BINAP})\text{I}]$ -Intermediats partiell dissoziiert sein mussten und ein reaktiver, jedoch unselektiver Katalysator entstanden war.

Neben **57** wurden auch die regioisomeren 2-Aryl-2,5-dihydrofurane **58** mit entgegengesetzter absoluter Konfiguration am stereogenen Zentrum gebildet; daneben findet während der Katalyse eine Enantiomerenanreicherung von **57** statt.^[56] Dieses Verhalten wird durch den in Schema 4 dargestellten Reaktionsweg^[57] zur Übertragung der Aryl-



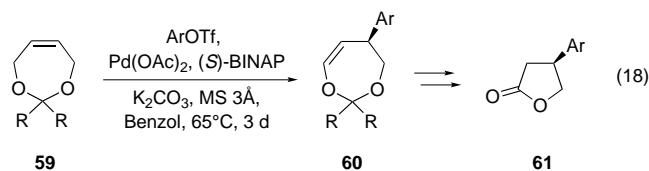
Schema 4. Reaktionspfade für den Aryltransfer auf **55**.

gruppe auf 2,3-Dihydrofuran **55** erklärt. Nach der oxidativen Insertion des zuvor gebildeten (*R*)-BINAP/Palladium(0)-Intermediats in die Aryl-Triflat-Bindung dissoziert das Triflation, und es entsteht ein kationischer Palladiumkomplex, an den sich das Olefin anlagern kann. Die Koordinierung an einer der enantiotopen Seiten des Dihydrofurans führt zu den beiden diastereomeren Zwischenstufen (*R*)- und (*S*)-**a**.^[58] Die Übertragung der Arylgruppe durch Addition an die jeweilige Doppelbindung liefert (*R*)- und (*S*)-**b**, die beide nach β -Hydrideliminierung die diastereomeren Koordinationskomplexe (*R*)- bzw. (*S*)-**c** liefern. Letzterer enthält (*S*)-**58** als olefinischen Liganden, der direkt freigesetzt werden kann. (*R*)-**c** gibt dagegen in einer selektiven Hydropalladierung (*R*)-**d**. In einem reversiblen Gesamtprozess führt schließlich eine β -Hydrideliminierung dieses Intermediats zu (*R*)-**57**. Das unterschiedliche Verhalten der diastereomeren Komplexe **c**

kann wie folgt erklärt werden: In (*S*)-**c** führt die starke sterische Hinderung zwischen der übertragenen Arylgruppe und eines der Phenylsubstituenten im BINAP-Liganden zu einer raschen Dekomplexierung des Olefins. Im Diastereomer (*R*)-**c** sind diese Wechselwirkungen nicht vorhanden, sodass eine Addition an die koordinierte olefinische Doppelbindung und damit die Bildung (*R*)-**d** als Intermediat in der Synthese von (*R*)-**57** leichter erfolgen können. Diese Ergebnisse verdeutlichen den stereochemischen Einfluss des chiralen BINAP-Liganden auf die Produktverteilung und den erzielten Enantiomerenüberschuss von (*R*)-**57**.^[55] Da die beiden diastereomeren Zwischenstufen **c** verschiedene Folgereaktionen eingehen (Isomerisierung des Überschussintermediats (*R*)-**c** bzw. Dissoziation des Liganden aus der Zwischenstufe (*S*)-**c**), kann das Hauptprodukt (*R*)-**57** mit hoher Enantioselektivität erhalten werden. Die Autoren beschreiben diesen Vorgang deshalb als eine kinetische Racematspaltung.

Weitere Studien ergaben, dass die Base einen entscheidenden Einfluss auf die Regio- und die Enantioselektivität hat. So wurde **57** ($\text{Ar} = \text{Ph}$; erhalten durch den Phenyltransfer mit Phenyltriflat **56**) als einziges Produkt gebildet, wenn substituierte Pyridinderivate als Base verwendet wurden. Leider waren die Enantiomerenüberschüsse des entstandenen (*R*)-Enantiomers nur moderat (67 % *ee* mit 2,6-Dimethylpyridin). Der Einsatz von 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin (einem Protonenschwamm) führte zwar zu einem starken Anstieg des Enantiomerenüberschusses (> 96 % *ee*), jedoch wurden nun die beiden isomeren Dihydrofurane (*R*)-**57** und (*S*)-**58** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) in einem unbefriedigenden Verhältnis von 71:29 gebildet. Hinzu kam, dass das Unterschussentiomer lediglich einen *ee*-Wert von 17 % aufwies.^[56]

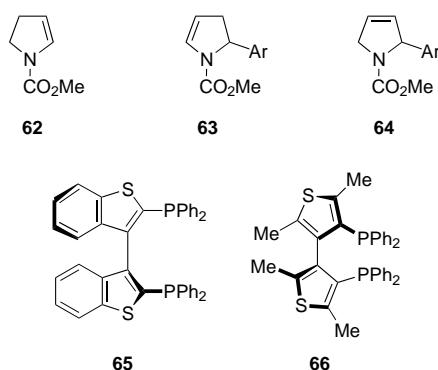
Mit dem Ziel, Verbindungen des Typs **60** herzustellen, die als maskierte chirale β -Aryl- γ -butyrolactone **61** anzusehen sind, wurden 4,7-Dihydro-1,3-dioxepine **59** in intermolekularen Heck-Reaktionen als olefinische Substrate eingesetzt [Gl. (18)].^[59] So lieferte die durch einen BINAP-modifizier-



ten Palladiumkomplex katalysierte enantioselektive Kupplung von **59** mit Aryltriflaten die 5-Aryl-substituierten Produkte **60** mit moderaten bis guten Enantiomerenüberschüssen

(bis zu 75 % *ee*). Die Zugabe von 3-Å-Molekularsieb (MS) und Kaliumcarbonat als Base war für gute Enantioselektivitäten unerlässlich. Mit 4- oder 5-Å-MS waren die Ausbeuten niedriger, während der Enantiomerenüberschuss etwa gleich blieb. Über weitere Verbesserungen dieser Methode wurde von Pfaltz et al. berichtet (siehe unten).^[60]

Arylierungen von Dihydropyrrolen durch asymmetrische Heck-Kupplungen wurden von Ozawa und Hayashi,^[61] Hallberg et al.^[62] sowie Tietze und Thede^[40c] beschrieben. Beispielsweise berichteten Ozawa und Hayashi, dass aus 1-Methoxycarbonyl-2,3-dihydropyrrol **62** unter ähnlichen Bedingungen wie bei den analogen Pd/BINAP-katalysierten Kupplungen von Aryltriflaten und Dihydrofuranen die arylierten Produkte **63** erhalten werden können, wobei bei moderaten bis guten Ausbeuten die Enantiomerenüberschüsse bis zu 83% ($\text{Ar}=p\text{-Chlorphenyl}$) betragen. Auch hier

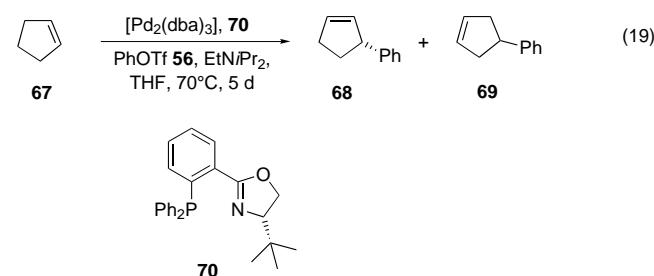


liefert eine Art kinetische Racematspaltung die regioisomere Verbindung **64** mit der Doppelbindung in der 3,4-Stellung (mit niedrigem *ee*-Wert). Tietze und Thede konnten bei Verwendung des BITIANP-Liganden **65** zeigen, dass das Verhältnis zwischen **63** und **64** erheblich verbessert (bis zu 31:1) und die Enantioselektivität auf 93–95% *ee* gesteigert werden kann.^[40c] Entgegen der Erwartung gaben Palladium-katalysatoren mit TMBTP **66** als chiralem Ligand Verbindung **64** als Hauptisomer ($63:64=1:4$), allerdings nur in racemischer Form.

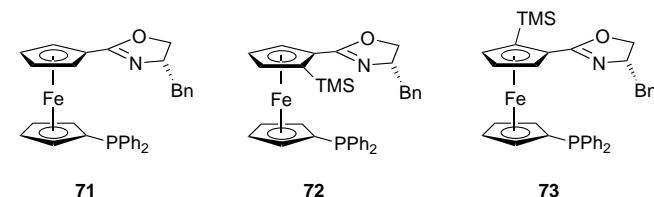
Die neuartigen axialchiralen Liganden **65** und **66** fanden ebenfalls Anwendung in der intermolekularen Phenyllierung von 2,3-Dihydrofuran **55**.^[40c, 63, 64] Tietze, Sannicolò et al. berichteten über die hoch regio- und enantioselektive Synthese des 2,5-Dihydrofurans **58** ($\text{Ar}=\text{Ph}$) mit 91% *ee*, wenn der Ligand **65** eingesetzt wurde. Das andere Isomer wurde dabei nicht gebildet. Während **65** auch für analoge Reaktionen mit diversen Aryltriflaten (bis zu 96% *ee*) und Cyclohexenyltriflat (86% *ee*) geeignet war, erwies sich **66** in intramolekularen „Silan-terminierten“ Heck-Reaktionen als Ligand der Wahl.^[64]

Schon früh waren maßgebliche Fortschritte in intermolekularen asymmetrischen Heck-Reaktionen durch Pfaltz et al. mit C_1 -symmetrischen P,N-Liganden vom Oxazolintyp wie **70** erzielt worden.^[60, 65] Diese Liganden geben in Verbindung mit einer Pd⁰-Quelle erhebliche höhere Enantioselektivitäten sowie verbesserte Regioisomerenverhältnisse.^[60] Anwendungen fanden sie in Reaktionen von Aryl- und Vinyltriflaten mit

cyclischen Olefinen, Dihydrofuranen und Dioxepinen. So lieferte die Phenyllierung von 2,3-Dihydrofuran **55** 2-Phenyl-2,5-dihydrofuran **58** ($\text{Ar}=\text{Ph}$) mit ausgezeichnetem *ee*-Wert (97%) und in 87% Ausbeute. Das Regioisomer **57** ($\text{Ar}=\text{Ph}$) wurde nicht gebildet. Die analoge Vinylierung mit Cyclohexenyltriflat verlief unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit vollständiger Enantioselektion. Da diese Katalysatoren im Vergleich zu Pd/BINAP-Komplexen eine geringere Aktivität aufwiesen, konnten auch Substrate wie Cyclopenten **67** mit hohen Enantioselektivitäten zu **68** umgesetzt werden (bis zu 91% *ee*) [Gl. (19)]. Zudem war die Regioselektivität ausgezeichnet, achirales **69** wurde nur in Spuren gebildet (**68:69=99:1** in THF).



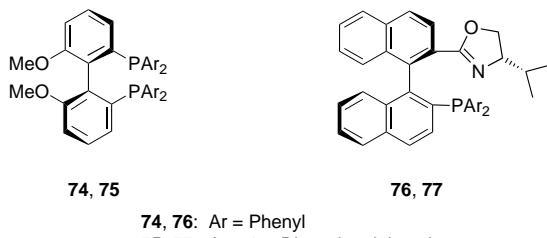
Eine interessante Erweiterung der Arbeiten von Pfaltz et al. wurde kürzlich von Hou et al.^[66] vorgestellt, die Katalysatoren mit den Ferrocenyoxyazolinen **71**–**73** einsetzen. Diese Liganden unterscheiden sich im Substitutionsmuster des oberen Cyclopentadienylrings sowie in den



relativen Konfigurationen der einzelnen Stereoelemente. In ersten Studien mit Verbindung **71**, die nur ein stereogenes Zentrum aufweist, wurde nach einer vergleichsweise kurzen Reaktionszeit von nur acht Stunden (bei 60 °C) ausschließlich 2,5-Dihydrofuran (*R*)-**58** ($\text{Ar}=\text{Ph}$) mit 77% *ee* erhalten. Die Einführung von Planarchiralität in das Ligandenmolekül durch zusätzliche Substituenten in *ortho*-Stellung zur Oxazolgruppe verbesserte die Enantioselektivität: Mit **72** und **73** wurden 84 bzw. 92% *ee* erzielt. Interessanterweise unterschieden sich die beiden Produkte nun in ihrer absoluten Konfiguration, wobei im ersten Fall das (*S*)-Enantiomer dominierte und im letzteren das (*R*)-Isomer. Dieses Ergebnis wurde von den Autoren auf die planare Chiralität zurückgeführt, die das Verhalten des Liganden während der Katalyse bestimmt.^[67, 68]

Pregosin et al. untersuchten Pd-katalysierte enantioselektive intermolekulare Heck-Reaktionen mit den Liganden **74** und **75**.^[69] Die Enantioselektivität bei Verwendung von **75** mit Bis(3,5-*tert*-butylphenyl)-Substituenten an der Phosphorgruppierung war höher als bei Verwendung von **74**, welches Diphenylphosphanylgruppen trägt. So verlief der Phenyl-

transfer auf 2,3-Dihydrofuran **55** zur Synthese von **57** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) mit **75** regioselektiv, und das Produkt konnte mit hervorragendem Enantiomerenüberschuss (>98 %) in 65 % Ausbeute isoliert werden. Nur 84 % *ee* wurden mit **74** erreicht (71 % Ausbeute). Vermutlich aus sterischen Gründen war **75** jedoch weniger aktiv, und die Reaktion bei 40 °C verlief nur langsam.

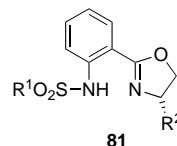
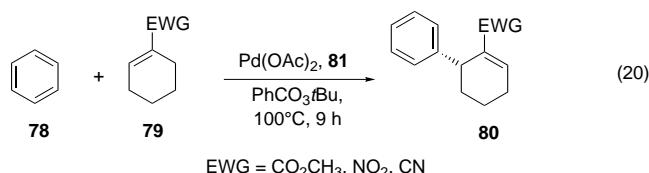


Der gleiche Trend wurde von Pregosin, Albinati et al. mit den Liganden **76** und **77** festgestellt, wobei sich letzterer mit den Bis(3,5-*tert*-butylphenyl)-Gruppen als überlegen erwies und Produkte mit (10–12 %) höheren Enantiomerenüberschüssen gab.^[70] Die Katalysen mit **76** und **77** verliefen mit etwa gleichen Reaktionsgeschwindigkeiten.

Die Überlegenheit der Liganden mit den sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen in 3- und 5-Position wurde mit einer erhöhten Rigidität der chiralen Tasche um das Palladiumzentrum erklärt. Die Autoren beschrieben ebenfalls, dass die Verwendung von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ in diesen Katalysen zu deutlich niedrigeren Reaktionsgeschwindigkeiten führt, da bei den dba-Komplexen die Elektronendichte am Metall durch π -Rückbindung und somit auch die Nucleophilie des Palladiumkatalysators herabgesetzt wird. Der resultierende Palladium(0)-Katalysator ist somit unter Standardbedingungen bei einer oxidativen Addition an Phenyltriflat **56** nahezu unreakтив.^[71]

Eine mechanistisch verwandte Aryl-Olefin-Kupplung, die auf der Aktivierung einer Aren-C-H-Bindung basiert, ist die Fujiwara-Moritani-Reaktion.^[12, 13a] Mikami et al. haben das erste Beispiel einer asymmetrischen Variante dieser Umsetzung unter Verwendung eines aus Palladiumacetat und Sulfonamid **81** bestehenden Katalysators beschrieben.^[14] Benzol **78** diente als Substrat für die C-H-Aktivierung, und cyclische Olefine wurden gewählt, um die Bildung achiraler Produkte zu vermeiden (vgl. **VII** in Schema 3). Mit *tert*-Butylperbenzoësäureester als Reoxidans wurden elektronenarme Olefine bei 100 °C zur Reaktion gebracht, und man erhielt die arylierten Produkte **80** mit bis zu 49 % *ee* und in 6–33 % Ausbeute [Gl. (20)]. Weitere Fortschritte könnten durch Verwendung anderer Liganden erzielt werden. Da diese asymmetrische Katalyse die C-H-Aktivierung eines ansonsten unreaktiven Substrats^[13] beinhaltet, verdient sie besondere Beachtung.

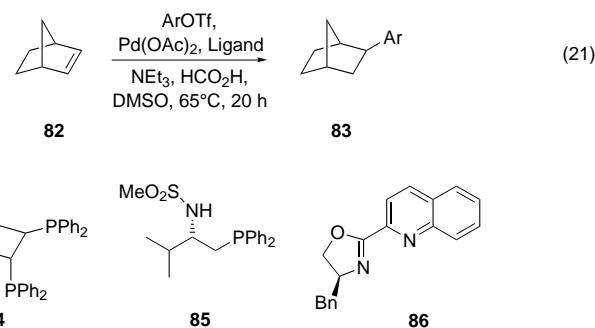
Die intramolekulare enantioselektive Heck-Reaktion scheint wesentlich weiter fortgeschritten zu sein als ihre intermolekulare Variante. Dies mag zumindest teilweise durch die Bedeutung solcher Prozesse für die Synthese von Naturstoffen mit quartären Kohlenstoffstereozentren bedingt sein. Zweifelsohne wurden auch bei den intermolekularen



Varianten wesentliche Fortschritte erzielt, sie bedürfen aber auch weiterhin noch besonderer Aufmerksamkeit. Häufig ist die Verfügbarkeit von Katalysatoren mit hinreichender Aktivität, Enantio- und Regioselektivität – insbesondere in Reaktionen mit anderen Substraten als Dihydrofuranen – noch begrenzt. Zukünftige Untersuchungen werden sich daher auf die Identifizierung und Entwicklung von Katalysatoren für intermolekulare Heck-Reaktionen konzentrieren müssen, welche eine größere Anwendungsbreite in Bezug auf verschiedene Substratklassen sowie eine erhöhte Aktivität und Enantioselektivität aufweisen.

2.3. Hydroarylierung von Bicyclo[2.2.1]hept-2-enen

Das erste, sehr interessante Beispiel für eine reduktive Kreuzkupplung wurde 1991 von Brunner und Kramler beschrieben.^[72] Norbornen **82** wurde mit Aryliodiden in Gegenwart eines aus Palladiumacetat und NORPHOS **84** gebildeten Katalysators zu *exo*-2-Arylnorbornanen **83** umgesetzt [Gl. (21)]. Zu diesem frühen Zeitpunkt waren die



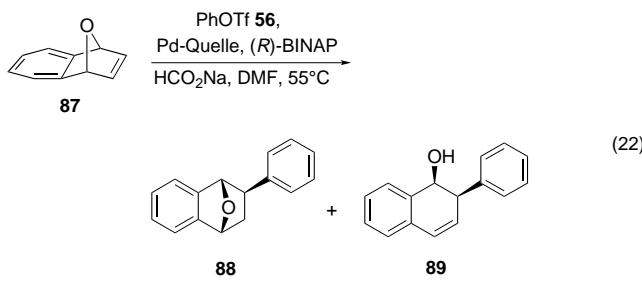
Enantiomerenüberschüsse mit 41 % noch moderat. Später verbesserten Achiwa et al. mit der Verwendung von Phenyltriflat **56** und dem Aminophosphoran **85** als Ligand die Enantioselektivitäten deutlich auf bis zu 74 % *ee* (**83** mit $\text{Ar} = \text{Ph}$).^[73] Namyslo und Kaufmann haben in einer zusammenfassenden Studie dieser Reaktion^[74] die Überlegenheit von **85** im Vergleich zu Bisphosphphanen und anderen chelatisierenden P,N-Liganden bestätigen können. Mit Phenylnonaflat (Nonaflat = Nonafuorbutansulfonat) entstand das Produkt in 47 % Ausbeute und mit einem Enantiomerenüberschuss von 86 %. Konventionelle Abgangsgruppen führten zum enantiomerenangereicherten Arylnorbornan mit gerin-

gerer Selektivität. Wurde Triethylamin durch Piperidin oder einen Protonenschwamm ersetzt, hatte das keine Auswirkung auf die Enantioselektivität.

Obwohl viele Arene und Heteroarene in dieser asymmetrischen Hydroarylierung eingesetzt werden können, wird die Ausbeute durch Nebenreaktionen wie die Hydrodehalogenierung der Arylhalogenide oder die Bildung von reduzierten Arylsulfonaten geschrämt. Die Hydridquelle, zumeist Ameisensäure, ist für die Bildung eines intermediär auftretenden Arylpalladiumhydrids verantwortlich, das nach reduktiver Kupplung die reduzierten Arene gibt.

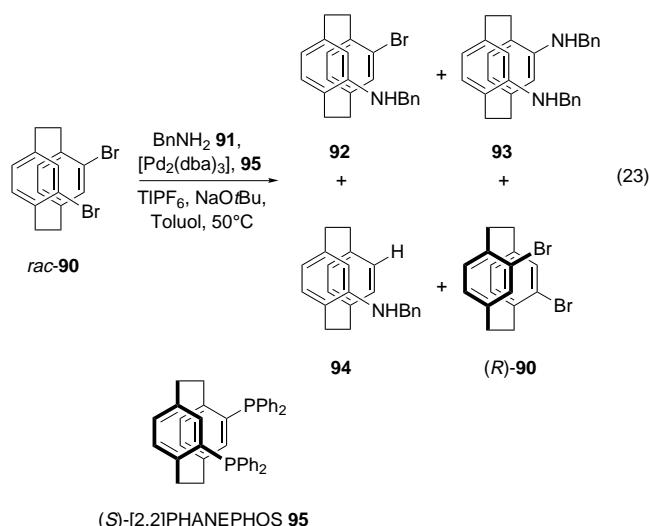
In einer anderen neueren Arbeit beschreiben Zhou et al.^[75] die Verwendung von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und Chinolinlyoxazolin **86** als chiralem Ligand. Die mit diesem Katalysator erhaltenen Ergebnisse ähneln denen, die von Achiwa mit Phenyliodid **38** erhalten worden waren. Entgegen anderer Berichte auf diesem Gebiet war die Enantioselektivität temperaturabhängig, und die besten Ergebnisse wurden bei Raumtemperatur erzielt.^[76]

Moinet und Fiaud untersuchten die mit chiralen Palladiumkomplexen katalysierte Hydrophenylierung von 7-Oxybenzozonorbornen **87**.^[77] BINAP erwies sich als der geeignete Ligand, und erneut war Phenyltriflat **56** dem Phenyliodid **38** als Arylquelle überlegen und gab das hydroarylierte Produkt **88** mit 64 % ee [Gl. (22)]. Darüber hinaus wurde in 15 % Ausbeute das entsprechende Ringöffnungsprodukt **89** (83 % Gesamtausbeute an **88** und **89**) mit bemerkenswerten 96 % ee gebildet.



2.4. Asymmetrische Arylierung von Aminen

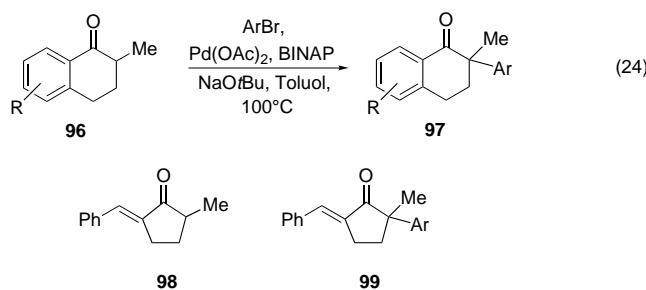
Eine andere interessante Aryltransferreaktion, an der ein primäres Amin als Arylacceptor beteiligt ist, wurde von Rossen, Pye et al. beschrieben.^[78] Für eine kinetische Racematspaltung von 4,12-Dibrom[2.2]paracyclophan **90** wurde eine enantioselektive Variante der Buchwald/Hartwig-Kupplung^[79] entwickelt. Bei der Reaktion von *rac*-**90** mit Benzylamin **91** wurde so in Gegenwart von 2 Mol-% eines mit (*S*)-[2.2]PHANEPHOS **95**^[80] chiral modifizierten Palladiumkatalysators eine Produktmischung aus monoaminiertem Paracyclophan **92**, einer geringen Menge an Diamin **93**, der dehalogenierten Verbindung **94** und nicht umgesetztem **90** erhalten [Gl. (23)]. Die Untersuchung des Enantiomerenüberschusses von **90** ergab, dass eine kinetische Racematspaltung stattgefunden hatte. Bei 50 °C ist die Geschwindigkeitskonstante der Aminierung von (*S*)-**90** drei- bis viermal höher als die der analogen Reaktion mit (*R*)-**90**. Mit einem Palladiumkomplex mit BINAP als Liganden waren die Reaktionen langsamer.



Durch Zugabe von Thalliumhexafluorophosphat wurde eine erhebliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit erzielt, und wenn die Reaktion bis zu einem Umsatz von 79 % gebracht wurde, hatte das verbleibende (*R*)-**90** einen ee-Wert von 93 %. Bei einem Umsatz von 90 % wurden 99.9 % ee erreicht. Für den Mechanismus der Buchwald/Hartwig-Aminierung wird allgemein angenommen, dass sie durch eine Insertion des Palladiumatoms in die Aryl-Halogen-Bindung eingeleitet wird und dann das Amin den gebildeten Komplex koordiniert sowie abschließend das Arylamin aus dem Metallkomplex reduktiv freigesetzt wird. Diese Sequenz ist analog zu denen in anderen Kupplungsreaktionen, und die kinetische Racematspaltung kann somit als katalysierter asymmetrischer Transfer des Paracyclopans auf das Amin aufgefasst werden. Im Unterschied zu den meisten anderen in diesem Aufsatz beschriebenen Verfahren besteht der chiralitätsbestimmende Schritt jedoch nicht in einer einfachen stereodiskriminierenden Transferreaktion, sondern beruht auf einer vorgesetzten enantiodiskriminierenden Arylaktivierung.

2.5. Asymmetrische α -Arylierungen von Carbonylverbindungen

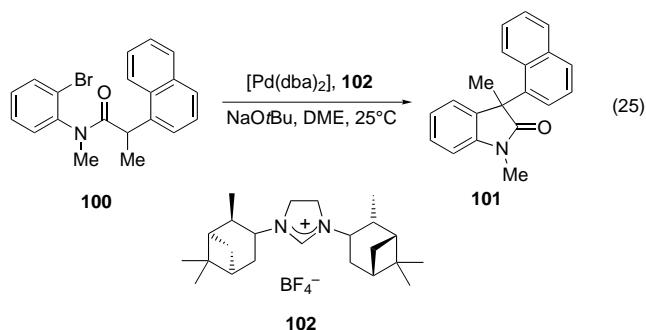
Palladiumkatalysierte α -Arylierungen von Keto-enolaten wurden erstmals 1982 von Kuwajima und Urabe beschrieben.^[81] Danach erweiterten 1984 Migita et al.^[82] die Substratpalette um Silylenolether und Enolacetate. Etwa zehn Jahre später untersuchten sowohl Buchwald^[83] als auch Hartwig^[84] diese nützliche Reaktion und entwickelten unabhängig voneinander Vorschriften zur katalysierten Einführung von Arylgruppen in die α -Position von Ketonen. Diese Methoden beruhen auf der Verwendung von Palladium/Bisphosphankomplexen, die sich bereits in den verwandten Aminierungen als hervorragende Katalysatoren erwiesen hatten. Nachdem zunächst racemisches BINAP eingesetzt worden war, zeigten Buchwald et al., dass die Reaktion mit enantiomerenreinem BINAP asymmetrisch geführt werden kann [Gl. (24)].^[85] Enantiomerenangereicherte Produkte **97** mit quartären



Kohlenstoffzentren wurden ausgehend von α -Monomethylsubstituierten Tetralonen **96** und einem zweifachen Überschuss an Arylbromiden erhalten. Leider blieb die asymmetrische Induktion lediglich moderat bis gut (61–88% ee).

Ein überraschendes Ergebnis wurde erhalten, als α' -blockierte α -Methylcycloalkanone wie **98** eingesetzt wurden. In diesem Fall hing die Enantioselektivität in starkem Maße von der Ringgröße des Substrats ab, und Cyclopentanone wurden mit bedeutend höheren Enantioselektivitäten α -aryliert als ihre sechsgliedrigen Homologen. Arylbromide mit *m*- und *p*-Substituenten konnten in der Synthese von α,α -disubstituierten Ketonen **99** eingesetzt werden, wobei hohe Enantioselektivitäten (bis zu 98% ee) und ausgezeichnete Ausbeuten erzielt wurden. Aus bisher unbekannten Gründen lieferte eine Reihe anderer Aryl- und Vinylbromide nur racemische Produkte.^[85]

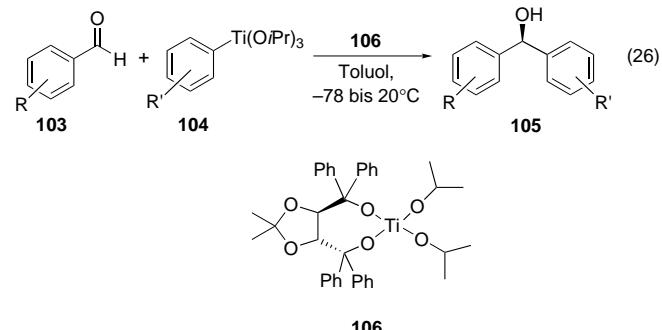
Kürzlich berichteten Lee und Hartwig über eine asymmetrische Oxindolsynthese durch intramolekulare α -Arylierung von Amiden.^[86] Mit optisch aktiven heterocyclischen Carbenen als Liganden der Palladiumkatalysatoren wurden α,α -disubstituierte Oxindole mit beachtlichen Enantioselektivitäten erhalten. So lieferte die Umsetzung von **100** in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ und **102** als chiralem Ligand (jeweils 5 Mol-%) sowie Natrium-*tert*-butylat als Base das Oxindol **101** mit 67% ee in 97% Ausbeute [Gl. (25)]. Durch



Absenken der Reaktionstemperatur (von 25 auf 10 °C) und Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 10 Mol-% konnte die Enantioselektivität auf 76% ee gesteigert werden. Optisch aktive Phosphanliganden wurden ebenfalls getestet, die entsprechenden Palladiumkatalysatoren führten aber nur zu niedrigeren ee-Werten.^[87]

3. Asymmetrische Aryladdition an Carbonyl- und Heterocarbonylgruppen

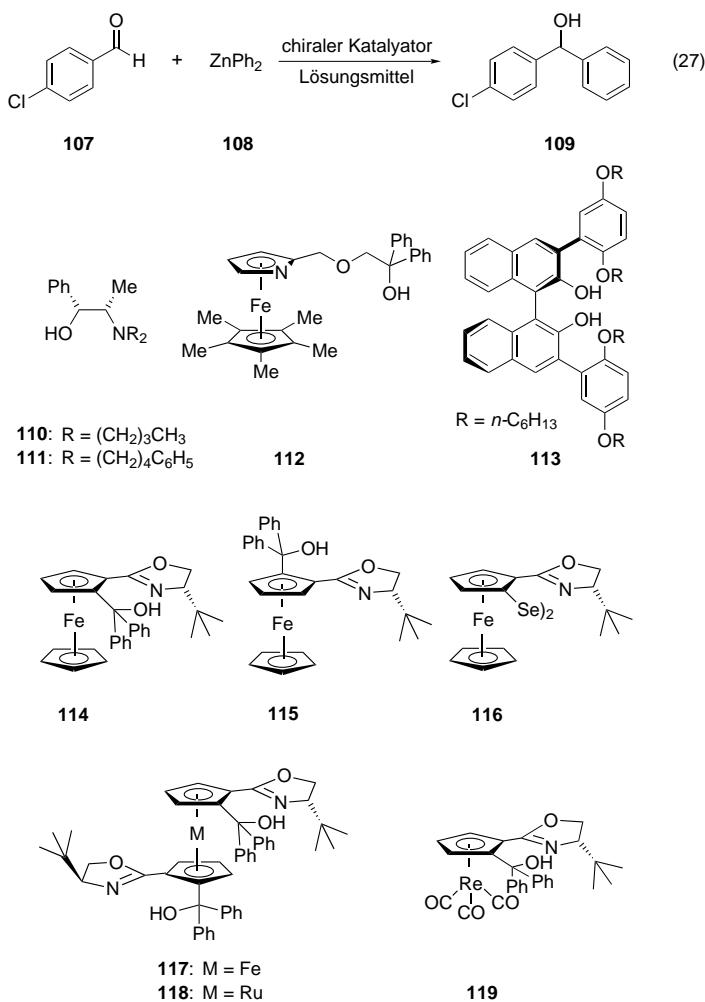
Während die stöchiometrische enantioselektive Arylierung von Aldehyden bereits 1985 von Seebach et al. beschrieben worden ist,^[88] dauerte es bis 1994, bis von derselben Gruppe eine katalytische Variante dieser Reaktion mit dem Titan-TADDOLat-Komplex **106** beschrieben wurde [Gl. (26)].^[89]



Die Aryltitanreagenzien **104**, die die Autoren als Arylquellen einsetzten, wurden durch Umsetzung der entsprechenden Aryl-Grignard- oder Aryllithium-Reagenzien mit Chlortriisopropoxytitan hergestellt. Da die anorganischen Magnesium- bzw. Lithiumsalze einen negativen Einfluss auf die Katalyse hatten, mussten sie durch Zentrifugieren und nachfolgendes Abfiltrieren entfernt werden.^[90] Die verbleibenden gelösten Titanverbindungen wurden dann in der katalysierten Addition an Aldehyde verwendet, wobei allerdings die hohe Katalysatorbeladung von 20 Mol-% sowie die Tatsache, dass substituierte Arylreagenzien **104** ($R' \neq H$) lediglich schwache Enantioselektivitäten gaben oder gar Racemate lieferten, von Nachteil waren. Die Methode ließ sich auch mit aliphatischen Aldehyden anwenden, und selbst Acetaldehyd gab das entsprechende Produkt mit 97% ee. Für das Phenylderivat **104** ($R' = H$) wurden beachtliche Enantiomerenüberschüsse sowohl mit elektronenreichen als auch elektronenarmen aromatischen Substraten erhalten (bis zu 96% ee).

Ein alternativer asymmetrischer Transfer von Arylresten auf Aldehyde wurde von Soai et al. beschrieben. Hier wurde das Zinkreagens aus Zinkdichlorid und Phenylmagnesiumbromid *in situ* gebildet.^[91] Zur chiralen Modifizierung wurde *N,N*-Dibutylnorephedrin **110** im Überschuss verwendet, wodurch enantiomerenangereicherte Produkte mit bis zu 82% ee erhalten werden konnten.^[92] Überraschenderweise war die Seitenselektivität in dieser Reaktion genau umgekehrt zu der, die bei den eng verwandten Dialkylzinkadditionen resultierte. Reines Diphenylzink reagierte nur sehr langsam. Den Einsatz von Diphenylzink in asymmetrischen Aldehydfunktionalisierungen [Gl. (27)] wurde zuerst von Fu et al. beschrieben.^[93] Eine asymmetrische Katalyse in Gegenwart von 3 Mol-% des chiralen Azaferrocens **112** lieferte bei Raumtemperatur aus 4-Chlorbenzaldehyd **107** und Diphenylzink **108** das Diarylmethanol **109** mit 57% ee in nahezu quantitativer Ausbeute.

Die Publikation von Fu löste eine verstärkte Aktivität auf diesem Gebiet aus, und bereits kurz darauf wurden zwei weitere katalysierte Arylierungen von Aldehyden beschrie-



ben, die auf sehr unterschiedlichen Ligandenkonzepten beruhten. Huang und Pu berichteten über erfolgreiche, *in situ* aus Diorganozinkspezies und Binaphthalolen (BINOLE) wie **113** hergestellte Katalysatoren. Die enantiomerenangereicherten Produktalkohole aus der Phenyllierung von Aldehyden wiesen bis zu 94 % ee auf.^[94] Ein Vergleich der absoluten Konfigurationen dieser Produkte mit denen der Produkte aus der Diethylzinkaddition^[95] ergab, dass der stereochemische Verlauf der Reaktion identisch war. Außerdem fanden die Autoren eine Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Substratkonzentration, wobei verdünntere Reaktionslösungen zu Produkten mit höherem Enantiomerenüberschuss führten. Dieses Verhalten wurde damit erklärt, dass unter diesen Reaktionsbedingungen der unkatalysierte Phenyltransfer, der zu racemischen Alkoholen führt, weniger Bedeutung hat. Die Reaktionsbedingungen wurden für die einzelnen Substrate optimiert, wobei signifikante Unterschiede festgestellt wurden. So konnten einige Produktalkohole bei Raumtemperatur in Toluol als Lösungsmittel mit der relativ geringen Katalysatorbeladung von 5 Mol-% synthetisiert werden, während andere einen Wechsel des Lösungsmittels oder gar den Zusatz von Methanol erforderten. In einigen Fällen führte der Zusatz von Diethylzink zu Beginn der Reaktion zu einem aktiveren Katalysator.

Die chiralen BINOLE konnten auch in Polymergerüste eingebaut werden, mit denen dann die asymmetrische Phenyllierung von Aldehyden zu sekundären Alkoholen mit bis zu 92 % ee katalysiert werden konnte.^[96] Diese Ergebnisse waren durchweg ähnlich gut wie die mit den niedermolekularen BINOL-Katalysatoren.

Da Diphenylzink sich auch unkatalysiert an Aldehyde zu addieren vermag, wird der ee-Wert des Produkts in der Regel durch eine relativ ausgeprägte Hintergrundreaktion erniedrigt. Mit dem Ziel, aktiver Katalysatoren zu erhalten, modifizierten Huang und Pu die ursprüngliche BINOL-Struktur und führten elektronenziehende Gruppen wie Fluor ein. Dadurch wurden aktiver Katalysatoren erhalten, mit denen erwartungsgemäß die kinetische Bevorzugung der katalysierten Produktbildung gegenüber der unkatalysierten gesteigert werden konnte und so erhöhte Enantiomerenüberschüsse möglich wurden (bis zu 95 % ee für 4-Chlorbenzaldehyd).^[97]

Zur selben Zeit beschrieben Bolm und Muñiz ein Katalysatorsystem, das auf der Verwendung des chiralen Ferrocens **114** beruhte.^[98] Mit 5–10 Mol-% des Katalysators in Toluol und bei 0 °C wurde eine glatte Addition von (isoliertem) Diphenylzink an verschiedene Aldehyde erreicht. Die sekundären Produktalkohole wurden mit guten Enantioselektivitäten gebildet, darunter ausgehend von aromatischen Aldehyden auch einige synthetisch interessante Diarylmethanole (bis zu 88 % ee).^[98b] Darüber hinaus gingen einige aliphatische Aldehyde diese Reaktion ein, wodurch enantiomerenangereicherte Benzylalkohole mit bis zu 75 % ee gebildet wurden. Studien zu einer möglichen asymmetrischen Verstärkung ergaben, dass der aktive Katalysator monomer vorliegt. Auch hier weist die absolute Konfiguration der Produkte auf einen stereochemischen Reaktionsverlauf wie bei den zuvor untersuchten analogen Diethylzinkadditionen mit **114** hin.^[99]

Das Ferrocen **114** ist am stereogenen Zentrum S- und hinsichtlich der planaren Chiralität (Index p) R_p -konfiguriert.^[100] Vergleichsexperimente mit dem (*S,S_p*)-Diastereomer **115** ergaben, dass die betreffenden Stereoelemente exakt abgestimmt sein müssen, um eine hohe asymmetrische Induktion zu gewährleisten.^[68] So lieferte die Addition von ZnPh₂ **108** an den Aldehyd **107** in Gegenwart des Ferrocenkatalysators **115** das Diarylmethanol **109** mit lediglich 9 % ee.^[101] Dieses Ergebnis wurde auf einen erheblichen Anteil an unkatalysierter Hintergrundreaktion zwischen ZnPh₂ und dem Aldehyd zurückgeführt. In den zuvor untersuchten Alkylierungen war bereits gezeigt worden,^[102] dass sich die Reaktionsgeschwindigkeiten der katalytischen Reaktionen mit den beiden Diastereomeren **114** und **115** erheblich unterscheiden und dass für die Katalyse mit dem aus **115** gebildeten weniger aktiven Katalysator somit die konkurrierende Hintergrundreaktion an Bedeutung gewinnt und damit der racemische Anteil am Produkt zunimmt.

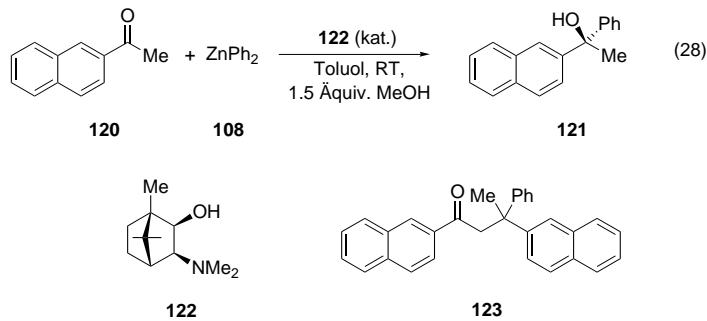
Bemühungen, diese parallele unselektive ZnPh₂-Addition zu kontrollieren, führten zur Entwicklung eines modifizierten Phenyltransferreagens. Wenn isoliertes Diphenylzink durch eine *in situ* aus ZnPh₂ und ZnEt₂ im Verhältnis 1:2 gebildete Zinkspezies ersetzt wurde, konnte die Enantioselektivität der Aryltransferkatalyse signifikant erhöht werden. Für ein großes Substratspektrum wurden nun Enantiomerenüber-

schüsse von 90–98% *ee* erzielt.^[103, 104] Drei weitere Punkte sind besonders hervorzuheben: Erstens konnte die Reaktionstemperatur von 0 auf 10 °C ohne Verlust an Enantioselektivität erhöht werden. Zweitens wurden *ortho*-Substituenten in aromatischen Aldehyden wesentlich besser toleriert. So gaben Verbindungen wie 2-Brombenzaldehyd erheblich höhere Enantioselektivitäten (91 statt 73% *ee*). Und drittens konnte die Menge des relativ teuren ZnPh₂ auf 0.65 Äquivalente (statt 1.5 Äquiv.) herabgesetzt werden, was darauf hindeutet, dass mit dem neuen Verfahren beide Phenylgruppen aktiviert und zur Arylierung verwendet werden, ohne dass die chemische Ausbeute geschmälert wird.

Unter diesen optimierten Bedingungen verbesserten sich auch die Katalyseergebnisse mit dem *S,S_p*-konfigurierten Ferrocen **115**: Die Addition des modifizierten Zinkreagens an 4-Chlorbenzaldehyd **107** lieferte das Produkt (*S*)-**109** mit 68 statt mit 9% *ee*. Mit einer 1:1-Mischung aus den beiden diastereomeren Ferrocenen **114** und **115** wurde (*R*)-**109** mit 91% *ee* erhalten.^[105]

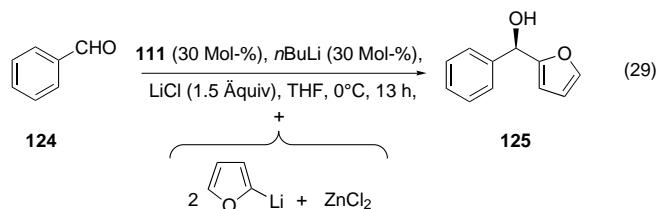
Weitere Versuche zur Katalysatorverbesserung hinsichtlich Aktivität und Enantioselektivität führten zur Entwicklung anderer Metallocene wie der Ferrocene und Ruthenocene **116**–**118**.^[106–108] Obwohl in einigen Reaktionen eine gute asymmetrische Induktion für den Aryltransfer erreicht wurde (z.B. ergab die Verwendung von 5 Mol-% **116** und **117** das Produkt **109** mit 84 bzw. 94% *ee*), waren diese Katalysatoren hinsichtlich ihrer Gesamtwirkungsweise bestenfalls identisch mit dem Ferrocen **114**. Andere Metallkatalysatoren wurden synthetisiert und getestet,^[109] und schließlich wurde mit Cyrrhetren **119** ein Durchbruch geschafft.^[110] Bei Verwendung von 2–10 Mol-% dieses chiralen Re-Komplexes wurden die Enantiomerenüberschüsse für den Phenyltransfer auf Aldehyde weiter verbessert, und es wurden bei der Bildung von Diarylmethanolen bis zu 99% *ee* erreicht. Außerdem konnten mit **119** die Katalysatormengen verringert werden, sodass auch mit weniger als 5 Mol-% **119** der Enantiomerenüberschuss bemerkenswert hoch blieb. So wurde bei Verwendung von nur 2 Mol-% **119** das Produkt **109** mit 96% *ee* erhalten, wohingegen ein Wert von 97% *ee* mit 10 Mol-% **114** erreicht wurde.^[103] Cyrrhetren **119** ist zweifellos ein außergewöhnlicher Katalysator für den Phenyltransfer auf Aldehyde.^[111]

In den bisher diskutierten Aryltransferreaktionen dienten ausschließlich Aldehyde als Reaktionspartner. Nur wenige Versuche, andere Carbonylverbindungen als Arylaceptoren einzusetzen, wurden bisher beschrieben. Ein frühes Beispiel geht auf Dosa und Fu zurück, die eine asymmetrische 1,2-Addition von Diphenylzink **108** an Ketone unter Verwendung von Noyoris DAIB **122** entwickelten [Gl. (28)]. Die entsprechenden tertiären Alkohole wurden mit guten bis hohen Enantioselektivitäten erhalten.^[112] Da die Verwendung von isoliertem Diphenylzink **108** relativ große Mengen an **123** (60%), das aus dem Aldolkondensationsprodukt und einer 1,4-Addition hervorging, lieferte, wurde das gewünschte Produkt **121** lediglich in sehr geringer Ausbeute isoliert (26%; 64% *ee*). Die Bildung von **123** konnte auf sehr effiziente Weise durch die Zugabe von Methanol (1.5 Äquiv. bezogen auf das Keton) unterdrückt werden. Dadurch wurden sowohl die Ausbeute als auch die Enantioselektivität von **121** verbessert (58% Ausbeute, 72% *ee*). Vermutlich wird



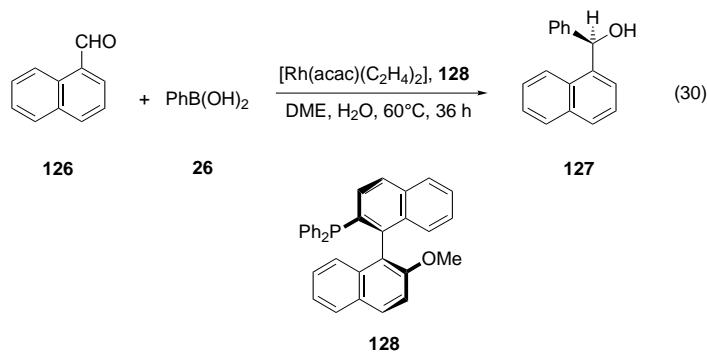
mit Methanol eine weniger reaktive Zinkalkoxidspezies gebildet, mit der eine selektivere 1,2-Addition gelingt.^[22, 113]

Heteroaromatische Gruppen können ebenfalls an Aldehyde addiert werden. Der enantioselektive Furyltransfer auf Benzaldehyd **124** [Gl. (29)] wurde von Soai und Kawase



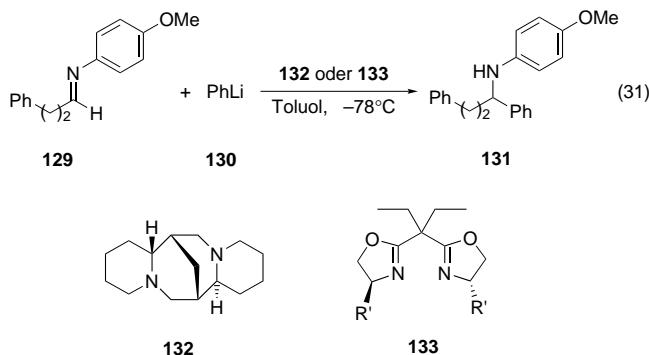
untersucht, dabei erwies sich das N,N-disubstituierte Nor-ephedriderivat **111** als bestes Auxiliar.^[114] Um akzeptable Ergebnisse zu erzielen, musste ein kompliziertes Verfahren entwickelt werden, das unter anderem eine In-situ-Bildung von Di(2-furyl)zink aus 2-Furyllithium und Zinkdichlorid sowie eine Vorbehandlung von **111** mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium und fünf Äquivalenten LiCl vorsah. In Gegenwart von 30 Mol-% **111** und mit Benzaldehyd **124** als Substrat wurde der Alkohol **125** mit 30% *ee* erhalten. Um die Enantioselektivität auf 72% *ee* zu steigern, waren stöchiometrische Mengen an **111** erforderlich.

Miyaura et al. beschrieben die asymmetrische 1,2-Addition von Phenylboronsäure **26** an 1-Naphthaldehyd **126** unter Einsatz von (*S*)-MeO-MOP **128** als chiralem Liganden [Gl. (30)]. Im Unterschied zur analogen 1,4-Addition (siehe Abschnitt 4) wurde das Produkt **127** nur mit moderaten 41% *ee* (78% Ausbeute) gebildet.^[115]



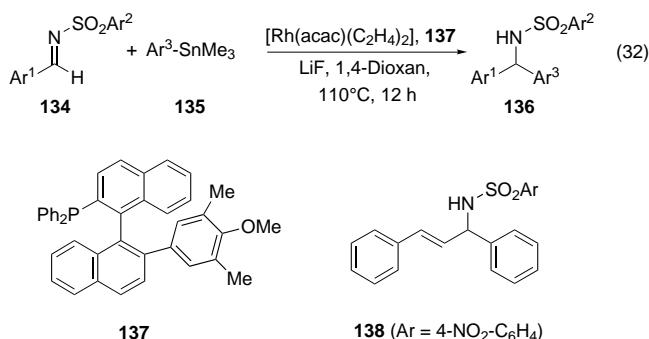
Heterocarbonylverbindungen können ebenfalls als Arylaceptoren Verwendung finden. Eine asymmetrische Addition von Phenyllithium **130** an das Imin **129** in Gegenwart von

stöchiometrischen Mengen an Spartein **132** [Gl. (31)] wurde von Denmark et al. beschrieben.^[116–118] Bei der Untersuchung von Reaktionen mit Lithiumorganylen und Iminen wurde



gefunden, dass für die Synthese von optisch aktiven Aminen sowohl Spartein **132** als auch Bisoxazoline **133** geeignete Liganden sind. Im Fall des Phenyltransfers von **130** auf **129** ergab ersteres signifikant höhere Enantioselektivitäten, wobei leider ein großer Rückgang an Enantioselektivität verzeichnet wurde, wenn der chirale Ligand in substöchiometrischen Mengen eingesetzt wurde. In Gegenwart von einem Äquivalent **132** lieferte die Addition von **130** an das Imin **129** das Produkt **131** mit 82% ee (99% Ausbeute). Wenn 0.2 Äquivalente an **132** verwendet wurden, wies dasselbe Produkt lediglich 39% ee auf (97% Ausbeute).^[119]

Die erste katalysierte asymmetrische Addition von Arylstannanen an Imine [Gl. (32)] wurde von Hayashi und Ishigedani beschrieben.^[120] Wie bereits die verwandten Reaktionen der konjuguierten Addition und der Arylierung von



Aldehyden ist auch diese Reaktion rhodiumkatalysiert, jedoch werden als Arylquelle Organostannane statt der Boronsäuren verwendet. Rhodiumkatalysatoren mit chiralen einzähnigen Monophosphan(MOP)-Liganden wie **137** (3 Mol-% Rh und 6 Mol-% Ligand) waren Komplexen mit den Chelatbisphosphanen BINAP oder Diop **4** überlegen.^[121] Als Imine wurden *N*-Alkylidensulfonamide **134** eingesetzt, und die entsprechenden Produkte **136** wurden in Abhängigkeit von den Substituenten Ar² der Sulfonamidgruppe mit unterschiedlichen Enantioselektivitäten gebildet. Verbindungen mit der *p*-Nitrobenzylsulfonyl(Nosyl)-Gruppe gehörten hinsichtlich Enantioselektivität (bis zu 96% ee) und Ausbeute zu den besten. In diesem Fall konnten die gebildeten Sulfonamide zudem einfach entschützt werden, wodurch die

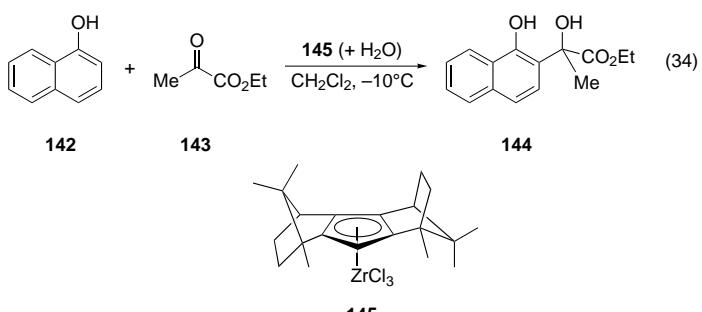
entsprechenden optisch aktiven Diarylmethylamine erhalten wurden. Chirale Allylamine waren ausgehend vom Sulfonamid von Zimtaldehyd zugänglich. Die Phenyllierung verlief glatt, und das Allylamin **138** wurde mit 93% ee und in 77% Ausbeute erhalten. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Aryl- und α,β -ungesättigte Imine verwendet. Es bleibt anzuhören, ob die Vorschrift auch auf aliphatische Imine angewendet werden kann.^[122]

Die bisher in diesem Abschnitt diskutierten Aryltransferreaktionen beinhalteten allesamt die Bildung von Organometallintermediaten mit Aryl-Metall-Bindung. Einem anderen Konzept entsprechen Friedel-Crafts-artige Additionen von elektronenreichen Arenen an Katalysator-aktivierte Carbonyl- oder Heterocarbonylverbindungen. Ein frühes Beispiel wurde von Casiraghi für die enantioselektive *ortho*-Hydroxyalkylierung von Phenol mit Trichloracetalddehyd unter Einsatz von stöchiometrischen Mengen eines chiral modifizierten Aluminiumreagens beschrieben (bis zu 80% ee).^[123, 124] Kürzlich wurde von Mikami et al. eine Modifikation dieses Ansatzes für eine asymmetrische Friedel-Crafts-Reaktion zwischen Phenolethern **139** und Fluoral **140** genutzt [Gl. (33)]. Unter Verwendung von 10 Mol-% eines Titan-Katalysators mit 6,6'-Br₂-BINOL als Ligand wurden 1-Aryl-



2,2,2-trifluorethane **141** mit bis zu 90% ee gebildet.^[125, 126] Selbst bei Verwendung von lediglich 1 Mol-% Katalysator wurde relativ hohe Enantioselektivitäten erzielt. Eine asymmetrische Aktivierung^[127] führte zu einer weiter verbesserten Katalysatoreffizienz.

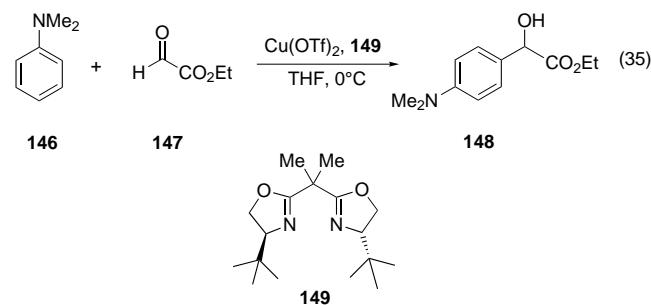
Bereits 1990 haben Erker und van der Zeijden über die mit dem von Campher abgeleiteten Zirconiumkomplex **145** katalysierte asymmetrische Bildung von **144** aus 1-Naphthol **142** und Ethylpyruvat **143** berichtet [Gl. (34)].^[128a] Mit ledig-



lich 1 Mol-% des Katalysators wurden 70% Ausbeute an **144** (27% ee) innerhalb von 2 h bei Raumtemperatur erzielt. Die Enantioselektivität der Reaktion war umsatzabhängig und sank während der Reaktion ab. Durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf –10 °C und Zugabe einer exakt ermittelten Menge an Wasser^[128b] konnte der ee-Wert von **144** erhöht werden. Bei einem **142:143:145:H2O**-Verhältnis von

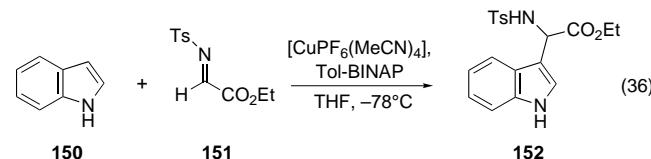
100:500:5:27 erreichte der *ee*-Wert des Produktes 89 % bei 70 % Umsatz. Bei 90 % Umsatz wies **144** 84 % *ee* auf.

Diese Friedel-Crafts-Chemie ist nun kürzlich von Jørgensen et al. erweitert worden. Sie fanden, dass Bisoxazolin-Kupfer(II)-Komplexe die enantioselektive Friedel-Crafts-Reaktion zwischen *N,N*-Dimethylanilin **146** und Ethylglyoxylat **147** katalysieren [Gl. (35)].^[129] Unter Verwendung von **149** als



Ligand trat ausschließlich *p*-Substitution auf, und **148** wurde mit 94 % *ee* erhalten. Substituierte *N,N*-Dimethylaniline, Furane und verwandte Verbindungen waren ebenfalls geeignet und lieferten die entsprechenden Produkte mit moderaten bis guten Enantioselektivitäten.

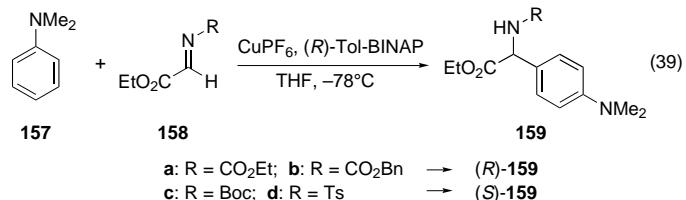
Die katalysierte asymmetrische Addition von Heteroarenen an das aus Ethylglyoxylat gebildete *N*-Tosylimin **151** wurde von Johannsen beschrieben.^[130] Das Katalysatorsystem $[\text{CuPF}_6(\text{MeCN})_4]/\text{Tol-BINAP}$ ^[131] ist äußerst effizient, und bereits mit einer Katalysatormenge von 1 Mol-% konnten die neuen *N*-Tosylaminosäureester mit hoher Enantioselektivität und in guter Ausbeute erhalten werden. So wurde aus Indol **150** und **151** der Ester **152** mit 96 % *ee* in 89 % Ausbeute erhalten [Gl. (36)]. Während Indole selektiv in der 3-Position



reagierten, wiesen die Pyrrole **153** eine geringere Regioselektivität auf. So lieferte die Reaktion mit *N*-Methylpyrrol **153a** eine ungefähre 1:1-Mischung des 2- und des 3-substituierten Produkts **154** und **155** (84 bzw. 56 % *ee*) in 89 % Gesamtausbeute [Gl. (37)].^[132] Die Regioselektivität konnte verbessert werden, wenn eine deaktivierende Acetylgruppe in 2-Position

der Pyrrole eingebracht wurde. Die Addition von **151** an **153b** fand mit einer hohen Selektivität zugunsten des 3-substituierten Pyrrols **156** (94 % *ee*, 76 % Ausbeute) statt [Gl. (38)].

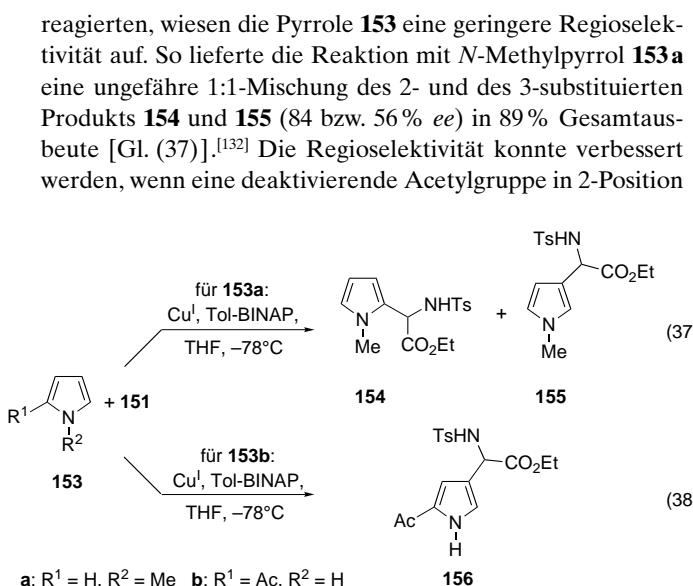
Jørgensen et al. verwendeten ein System aus Cu^I und Tol-BINAP für die asymmetrische Addition von elektronenreichen Arenen an α -Iminoester.^[133] Unter optimierten Reaktionsbedingungen (5 Mol-% des Katalysators in THF bei -78°C) gelang die Synthese von **159a** mit 96 % *ee* und in 75 % Ausbeute ausgehend von *N,N*-Dimethylanilin **157** und dem Imin **158a** [Gl. (39)]. Die *N*-Ethoxycarbonylgruppe in



159a konnte anschließend abgespalten und der entsprechende *N*-entschützte Aminosäureester freigesetzt werden. Die Iminoschutzgruppe hatte einen entscheidenden Einfluss auf die absolute Konfiguration des Produkts. Wenn (*R*)-Tol-BINAP als Ligand verwendet wurde, gaben die *N*-Alkoxy- und *N*-Benzylloxycarbonyl-geschützten Imine **158** das (*R*)-Enantiomer des Additionsproduktes **159**, während sterisch anspruchsvollere Schutzgruppen wie Boc oder Tosyl (Ts) zur Bildung von (*S*)-**159** führten. Auf der Grundlage einer drastischen Temperaturabhängigkeit der Enantioselektivität wurde vorgeschlagen, dass zwei unterschiedliche, miteinander konkurrierende Koordinationsweisen für diese Umkehr der mechanistischen Reaktionswege und damit für die gegensätzlichen asymmetrischen Induktionen verantwortlich sind.

Die bisher in diesem Aufsatz besprochenen Beispiele für asymmetrische katalysierte Aryltransferreaktionen verdeutlichen, dass in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte erzielt wurden. Dennoch scheinen in Bezug auf einige Faktoren weitergehende Verbesserungen notwendig. So sind hinsichtlich der Reaktionen mit Arylzinkreagentien die Untersuchungen bisher meist auf den Phenyltransfer mit Diphenylzink begrenzt. Die Verwendbarkeit anderer Arylzinkreagentien muss noch geklärt werden. Heute weist somit die rhodiumkatalysierte 1,2-Addition von Arylboronsäuren oder Stannanen eine größere Einsatzbreite auf, auch wenn diese Methode hinsichtlich Kosten und Toxizitäten nicht unproblematisch ist. In den meisten Fällen muss das Aryltransferreagens noch im Überschuss eingesetzt werden, sodass bei zukünftigen Entwicklungen eine Verbesserung der Katalysatoraktivität im Vordergrund stehen sollte. Da diese Reaktion eng mit der rhodiumkatalysierten konjugierten Addition (siehe Abschnitt 4) verwandt ist, sollten beide Reaktionen nahezu simultan weiterentwickelt werden können.

In den letzten Jahren sind auf dem Gebiet der Friedel-Crafts-ähnlichen Aryltransferreaktionen sehr beeindruckende Ergebnisse erzielt worden. Die in diesen Reaktionen verwendeten Katalysatoren zur Aktivierung der Carbonyl- oder Heterocarbonylverbindungen sind strukturell einfach und geben hohe Enantioselektivitäten. Hinsichtlich ihrer

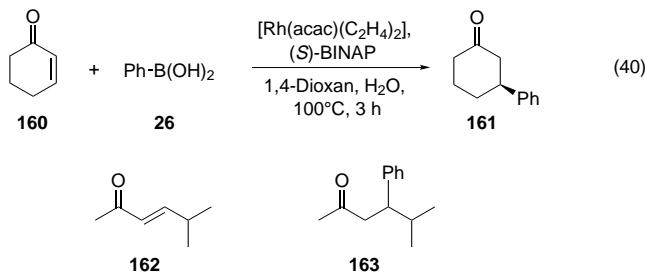


Regioselektivität sind jedoch noch Verbesserungen nötig, da die präparativ bedeutenden Produkte meist noch als Regiosomerengemische anfallen. Mit neuen Katalysatorsystemen sollten die gegenwärtigen Einschränkungen überwunden werden können.

4. Konjugierte Additionen und allylische Substitutionen

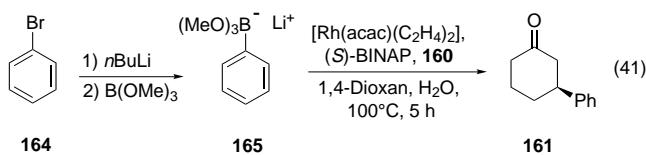
Hohe Enantioselektivitäten in katalysierten asymmetrischen 1,4-Additionen von Nucleophilen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist ein auch weiterhin bestehendes Ziel.^[134] Der bedeutendste Fortschritt ist in nickel- sowie kupferkatalysierten konjugierten Additionen von Dialkylzinkreagentien und, in einigen wenigen Fällen, Organomagnesiumverbindungen an Enone realisiert worden. Erst kürzlich ist ein neuartiger rhodiumkatalysierter Prozess entwickelt worden, der hinsichtlich Anwendbarkeit, Selektivität sowie Substrat- und Reagensbandbreite außergewöhnlich effizient zu sein scheint.

Hayashi, Miyaura et al. haben eine hoch enantioselektive 1,4-Addition von Alkenyl- und Arylboronsäuren an Enone beschrieben, die durch einen Rhodium(I)/BINAP-Katalysator ermöglicht wird.^[135] So reagieren Phenylboronsäure **26** und Cyclohexenon **160** glatt ($>99\%$ Ausbeute) zum Keton **161** mit 97% ee [Gl. (40)]. Das lineare *trans*-Enon **162** addiert **26**



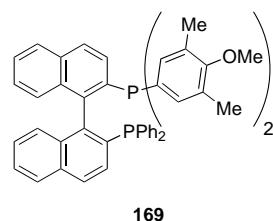
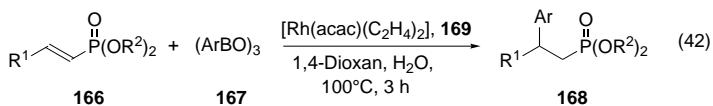
ebenfalls mit ausgezeichneter Enantioselektivität und gibt **163** mit 97% ee in 82% Ausbeute. Ohne den Rhodiumkatalysator bleibt die 1,4-Addition aus. Da Boronsäuren unter den Standardreaktionsbedingungen (Dioxan/H₂O, 100 °C) zur Zersetzung neigen, müssen sie zur Gewährleistung hoher Ausbeuten in großem (zumeist fünffachem) Überschuss eingesetzt werden. Bezuglich des Mechanismus wird angenommen, dass intermediiär eine Arylrhodiumspezies gebildet wird, die sich nach Insertion in die Enon-Doppelbindung in ein Rhodiumenolat umlagert. Hydrolyse und Transmetallierung setzen das Produkt frei und regenerieren die katalytisch aktive Rhodiumspezies.

Angesichts der Tatsache, dass Arylboronsäuren aus den entsprechenden Arylhalogeniden leicht zugänglich sind, erschien eine direkte Verwendung letzterer wünschenswert. Dies ist in der Tat durch eine In-situ-Reaktionssequenz aus der Lithiierung eines Arylbromids wie Phenylbromid **164**, der Bildung des Arylborats **165** mit Trimethylborat und der abschließenden, durch den chiralen Rhodium/BINAP-Komplex katalysierten 1,4-Addition möglich [Gl. (41)].^[136, 137] Außerdem kann bei dieser neuen Methode der Überschuss



des Arylierungsreagens von 5 auf 2.5 Äquivalente abgesenkt werden. Interessanterweise gelang mit dieser neuen Vorschrift die Addition von 4-Bromanisol an cyclische Enone mit hoher Ausbeute und exzellenter asymmetrischer Induktion, während *p*-Methoxyphenylboronsäure unter den Reaktionsbedingungen infolge Zersetzung nicht umgesetzt werden kann. Die Katalyse hängt zudem wesentlich von der Menge an zugesetztem Wasser ab. So waren 0.5 Äquivalente ausreichend, um genügend hohe Reaktionsgeschwindigkeiten zu erhalten, während unter wasserfreien Bedingungen nahezu keine Addition (4%) stattfand.^[138] Mit 10 Äquivalenten Wasser (bezogen auf das Arylbromid) wurde immer noch eine sehr hohe Enantioselektivität erzielt (99% ee), allerdings fiel die chemische Ausbeute erheblich ab (19%).^[138] Selbst mit Substrat-Katalysator-Verhältnissen von bis zu 1000:1 ist die Enantioselektivität noch nahezu vollständig (99% ee). Für die Transmetallierung auf Rhodium kommen entweder Li[ArB(OMe)₂OH] oder ArB(OMe)(OLi) in Frage, wie Kontrollexperimente mit Phenyldimethoxyboronat und Lithiumhydroxid nahelegten. Beide Verfahren können also auch für die konjugierte Addition an α,β -ungesättigte Ester herangezogen werden.^[139] Wie bereits bei den Reaktionen mit Enonen erwies sich auch in diesem Fall die Eintopfmethode als überlegen, da hier die für die niedrigen Ausbeuten verantwortliche Hydrolyse zur Boronsäure unterdrückt wurde. Unerwarteterweise versagte die In-situ-Methode weitgehend bei Lactonen, wohingegen die Katalyse unter Verwendung von Arylboronsäuren glatt verlief.

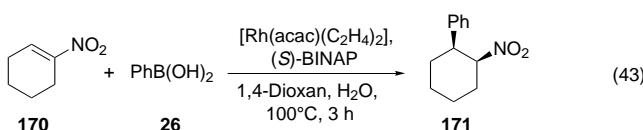
Ungesättigte Phosphonate **166** können in diesen 1,4-Additionen ebenfalls als Substrate fungieren. Zusammen mit Arylboroxinen **167** und einem Rhodiumkomplex, der den Liganden **169** trägt, geben sie die entsprechenden β -arylierten Phosphonate **168** in guten bis hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten [Gl. (42)].^[140] Versu-



che, Arylboronsäuren unter den oben beschriebenen Bedingungen zu verwenden, erwiesen sich als wenig ergiebig. Dies liegt an der verringerten Katalysatoraktivität in Gegenwart der großen Mengen an Wasser, das als Cosolvans fungiert. Dagegen führte die Verwendung von Arylboroxinen **167** und

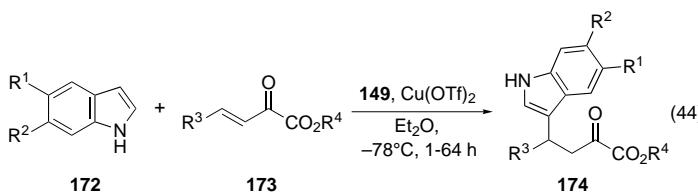
einer streng einzuhaltenden Menge an Wasser (ein Äquivalent Wasser bezogen auf die Borverbindung) zu einer Verbesserung hinsichtlich Ausbeute und Enantiomerenüberschuss.

Kürzlich zeigten Hayashi et al., dass Arylboronsäuren unter Rhodiumkatalyse ebenfalls an α -substituierte 1-Nitroalkene enantioselektiv addiert werden.^[141] So liefert die Reaktion von **26** (5 Äquiv.) und 1-Nitrocyclohexen **170** in Gegenwart von 3 Mol-% $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2]/\text{BINAP}$ bei 100°C in Dioxan/Wasser die Nitroverbindung **171** mit bis zu 99% ee [Gl. (43)]. Die Diastereoselektivität war ebenfalls



hoch, wobei das thermodynamisch instabilere *cis*-Isomer bevorzugt gebildet wurde (*cis:trans* = 87:13). Die Umsetzung der mit dem *cis*-Isomer angereicherten Mischung mit Base führt zur Äquilibrierung und ergab ein *trans:cis*-Verhältnis von 97:3 bei unverändertem ee-Wert.

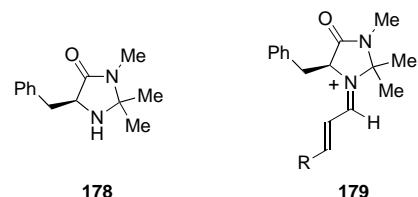
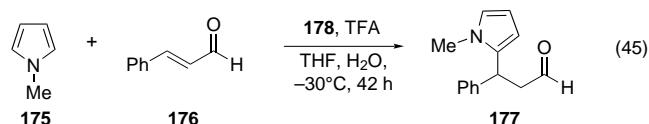
Metallkatalysierte Friedel-Crafts-ähnliche Additionen von elektronenreichen Arenen an ungesättigte Carbonylverbindungen verlaufen nach einem anderen Mechanismus. Jørgensen et al. beschrieben ein solches Verfahren unter Verwendung einer Kombination aus dem Bisoxazolinligand **149** und Kupfer(II)-triflat als Katalysator (2–10 Mol-%) [Gl. (44)].^[142]



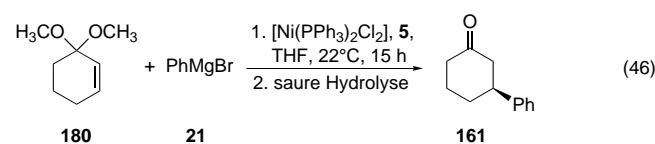
Mit Indolen **172** und β,γ -ungesättigten α -Ketoestern **173** als Substraten verlief die Addition mit exzellenten Enantioselektivitäten (bis zu >99.5% ee) und lieferte die Produkte **174** in hohen Ausbeuten. Auch andere heteroaromatische Verbindungen wie Furane und Anisole geben die entsprechenden Produkte, allerdings bleiben die ee-Werte unter 90%.

In diesem Zudsammenhang ist auch die von Paras und MacMillan entwickelte Methode zur organokatalytischen Addition von Pyrrolen an α,β -ungesättigte Aldehyde von Interesse.^[143] In Gegenwart von 20 Mol-% des Imidazolidinons **178** und Trifluoressigsäure (TFA) als Cokatalysator findet eine glatte Reaktion zwischen N-substituierten Pyrrolen wie **175** und Enalen statt, und die 1,4-Additionsprodukte werden mit bis zu 97% ee gebildet [Gl. (45)]. Die Anwendungsmöglichkeiten des Verfahrens belegt die im 25-mmol-Maßstab durchgeführte Reaktion von Zimtaldehyd **176** mit **175**, die **177** mit 93% ee in 87% Ausbeute lieferte. Die absolute Konfiguration der Produkte ließ sich mit den stereodirigierenden Eigenschaften des vorgeschlagenen intermedial gebildeten Iminiumions **179** erklären.

Enantiomerenangereichertes 3-Phenylcyclohexanon **161** kann auch ausgehend von Phenylmagnesiumbromid **21** und

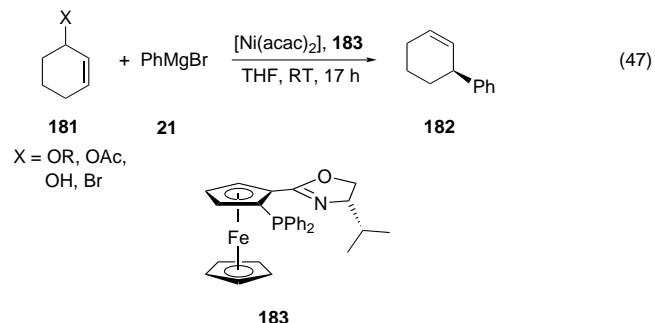


Cyclohexenonmethylketal **180** erhalten werden [Gl. (46)].^[144] Für diese Art von allylischer Substitution entwickelten Hoveyda et al. ein Verfahren, das auf der Verwendung eines



Nickelkomplexes mit Chiraphos **5** als chiralem Liganden beruht. Unter optimierten Katalysebedingungen wurde das Produkt nach Hydrolyse des intermediären Enolethers mit guter Enantioselektivität (83% ee) und in zufrieden stellender Aubeute (67%) gebildet. Der Enantiomerenüberschuss hing in starkem Maße vom verwendeten Reagens und von den eingesetzten Additiven ab. Mit Phenylmagnesiumchlorid als Aryltransferreagens war der Enantiomerenüberschuss wesentlich niedriger (66% ee bei **161**). In anderen Reaktionen war die Zugabe von 10 Mol-% Triphenylphosphoran unabdingbar, um eine hohe asymmetrische Induktion zu gewährleisten. Niedrigere Enantioselektivitäten wurden mit **5** und mit 20 Mol-% dieses Additivs erhalten. Die genaue Rolle des Triphenylphosphans ist noch nicht verstanden, weshalb es derzeit kaum möglich ist, allgemeine Aussagen über die Einfluss der Lewis-Basizität oder der Struktur des betreffenden Phosphans zur Erzielung optimaler Selektivitäten zu machen.

Asymmetrische allylische Arylierungen von 3-substituierten Cyclohexenen **181** mit Phenylmagnesiumbromid **21** sind kürzlich von Uemura et al. beschrieben worden [Gl. (47)].^[145] Bei Verwendung einer Kombination von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ und dem Ferrocen **183** als chiralem Katalysator wurde 3-Phenylcyclo-



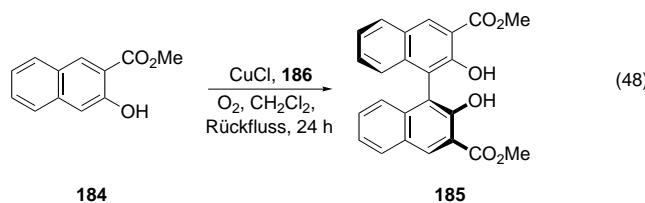
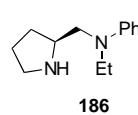
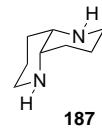
hexen **182** mit bis zu 88% ee (für **181** mit X=Br) isoliert. Andere Aryl-Grignard-Reagentien konnten ebenfalls verwendet werden, wobei Enantiomerenüberschüsse von maximal 95 % (bei der Reaktion von **181** (X=OPh) und 2-Naphthylmagnesiumbromid) erzielt wurden.

Uemura et al. konnten auch zeigen, dass Arylboronsäuren in einer Nickelkatalyse eingesetzt werden können, wobei die Produkte der allylischen Substitution mit moderaten Enantiomerenüberschüssen (53% ee bei **182**) und in guten Ausbeuten erhalten werden.^[146] In diesem Fall ist der Zusatz von DIBAL und KOH zur Aktivierung des Katalysatorsystems vonnöten. Als erster Schritt des Mechanismus wurde eine Arylübertragung vom Bor- auf das Nickelatom vorgeschlagen. Alle Versuche mit Palladiumkatalysatoren schlugen fehl und gaben **182** in nur niedrigen Ausbeuten.

Wie bereits angemerkt, ist die Entwicklung effizienter Katalysatorsysteme für enantioselektive konjugierte Additionen und allylische Substitutionen ein schon seit langem verfolgtes Ziel in der asymmetrischen Katalyse. Bei Alkylierungen waren die kupferkatalysierten konjugierten Additionen von Diorganozinkreagentien und die palladiumkatalysierten Alkylierungen die ersten Durchbrüche zur Lösung dieser Probleme. Auf der Grundlage der Erkenntnisse dieser Reaktionen können nun andere asymmetrische Additionen von Arylgruppen entwickelt werden. Die Entwicklung der rhodiumkatalysierten 1,4-Addition von Arylgruppen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, die den hoch enantioselektiven Transfer einer Reihe von Gruppen mit sp^2 -hybridisiertem C-Atom ermöglicht, ist ein bedeutender Durchbruch auf diesem Gebiet. Diese Reaktion ist durch ein geringe Katalysatorbeladung und die Verwendung leicht zugänglicher Liganden und Ausgangsverbindungen charakterisiert. Einfache Verbindungen wie Boronsäuren, von denen viele kommerziell erhältlich oder aus preiswerten Materialien leicht zugänglich sind, dienen als Aryltransferreagentien. Gegenwärtig besteht der einzige Nachteil dieser Methode darin, dass zumeist relativ große Mengen der Arylquelle verwendet werden müssen. Mit der Entwicklung aktiverer Katalysatoren und besserer Reaktionsbedingungen sollten die verbleibenden Probleme in naher Zukunft überwunden werden können.

5. Enantioselektive oxidative Kupplung von Naphthalolen

Die oxidative Kupplung von Naphthalolen ist eine weit verbreitete Methode zur Binaphtholsynthese. Da Binaphthole zu den erfolgreichsten Liganden in der asymmetrischen Katalyse überhaupt gehören,^[55, 96] erscheint eine enantioselektive Variante der Kupplung wünschenswert. Erste Erfolge wurden von Smrcina et al. beschrieben,^[147] und weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet stammen von Nakajima et al.^[148] Beide Gruppen verwendeten Kupferkomplexe mit chiralen Aminliganden. Die oxidative Kupplung des substituierten Naphthols **184** lieferte z.B. das Biaryl **185** in guter Ausbeute [Gl. (48)]. Mit Kupfer(I)-chlorid und dem von Prolin abgeleiteten Diamin **186** wies das Produkt einen ee-

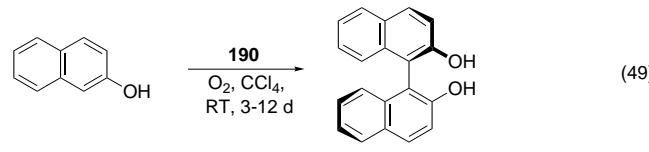
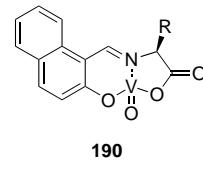
**184****185****186****187**

Wert von 78% auf, mit (-)-Spartein **132** als Ligand waren die Enantioselektivitäten erheblich niedriger.^[149]

Für eine gute asymmetrische Induktion bei der Kupplung war eine Estergruppierung am Naphthalingerüst essentiell. Dies wurde damit erklärt, dass das Substrat den Kupferkatalysator unter Bildung eines Chelats koordinieren muss. Es wird weiterhin angenommen, dass der enantiodiskriminierende Schritt die Keto-Enol-Tautomerisierung nach der oxidativen C-C-Bindungsbildung zwischen den beiden Naphtholeinheiten ist.

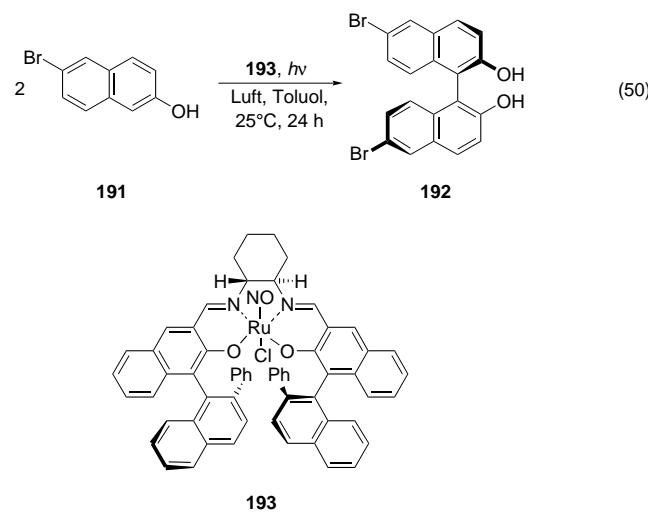
Kürzlich wurden oxidative kupferkatalysierte Biarylkkupplungen auch von Kozlowski et al. untersucht, die 1,5-Diazadecalin **187** als Ligand verwendeten.^[150] In Gegenwart von 10 Mol-% einer 1:1-Mischung aus einer Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-Quelle und **187** wurden Enantioselektivitäten von bis zu 93% ee in der Kupplung von **184** erreicht. Auch hier war eine Estergruppe in der 3-Position unabdingbar. Substrate ohne diese Funktionalität gaben wesentlich niedrigere Enantioselektivitäten.

Chen et al. fanden, dass Oxovanadium(rv)-Komplexe **190** als Katalysatoren für die enantioselektive Kupplung von 2-Naphtholen verwendet werden können.^[151] So liefert die Dimersierung von 2-Naphthol **188** in Gegenwart von 10 Mol-% **190** ($R=iPr$) das Produkt **189** mit 62% ee und in 94% Ausbeute [Gl. (49)]. Andere Substrate gaben substituierte Kupplungsprodukte mit Enantioselektivitäten von 10–68% ee.

**188****189****190**

Ein weiterer Zugang zur asymmetrischen oxidativen Kupplung von 2-Naphtholen wurde kürzlich von Katsuki et al. vorgestellt.^[152] Mit dem Salen-Ruthenium-Komplex **193** als Katalysator gelang eine photoinduzierte aerobe Kupplung zu 2,2'-Binaphtholen mit moderaten bis guten Enantioselektivitäten.^[153] Im Unterschied zu zahlreichen anderen Systemen

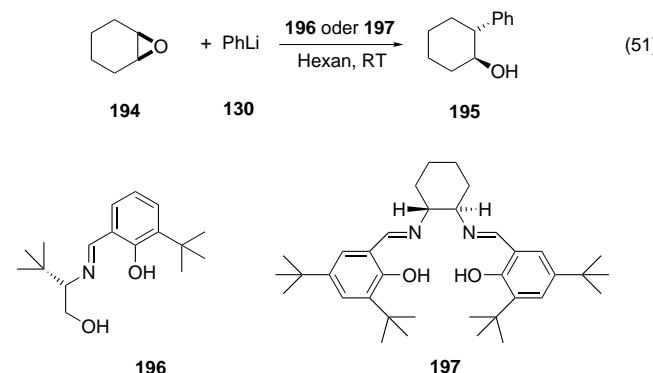
waren Substituenten in der 3-Position von 2-Naphthol nicht notwendig. Die besten Ergebnisse gaben Substrate mit elektronenziehenden Gruppen an C6. So lieferte die asymmetrische Kupplung von 6-Brom-2-naphthol **191** in Gegenwart von 5 Mol-% **193** das Binaphthol **192** mit 71% ee und in 30% Ausbeute [Gl. (50)]. Mit 2-Naphthol **188** selbst wurde das entsprechende Produkt **189** in 65% Ausbeute und mit 57% ee gebildet.



Diese Kupplungen verlaufen interessanterweise nicht über eine der in Schema 1 gezeigten Spezies, sondern auf der Stufe vor der Dimerisierung treten Arylradikale auf, deren formale Kombination die Binaphthaline liefern.

6. Asymmetrische Ringöffnung von Epoxiden und Aziridinen

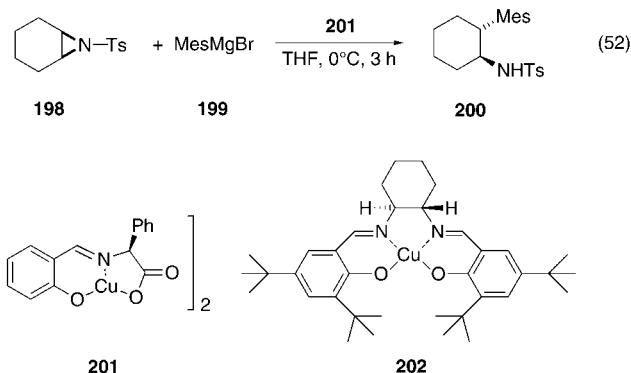
Eine Desymmetrisierung^[154] von *meso*-Epoxiden wie **194** durch enantioselektive Ringöffnung mit Phenyllithium **130** [Gl. (51)] ist von Oguni et al. entwickelt worden.^[155] Die in



dieser Arbeit verwendeten Katalysatoren waren entweder die dreizähnige Schiff-Base **196** oder Salen-Liganden wie **197**, die den entsprechenden Alkohol **195** mit Enantioselektivitäten von bis zu 90% ee lieferten. Erstaunlicherweise verläuft die Reaktion des gleichen Substrats mit Alkyllithiumreagentien nur mit niedrigen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Vermutlich handelt es sich bei der eigentlichen katalytisch

aktiven Spezies der Arylierung entweder um ein Lithiumalkoxid oder ein Lithiumamid, das durch Reaktion der Iminogruppe des Liganden mit Phenyllithium zu Beginn gebildet wird.

Müller und Nury haben kürzlich einen verwandten Prozess beschrieben, bei dem *meso*-Aziridine eingesetzt werden [Gl. (52)].^[156] Unter Kupferkatalyse addieren Grignard-Rea-



gentien an das *N*-Sulfonylaziridin **198**, wobei die entsprechenden Produkte mit moderaten Enantiomerenüberschüssen erhalten werden. Während die Phenylübertragung von Phenylmagnesiumbromid **21** mit nur niedrigen Enantioselektivitäten verläuft (bestes Ergebnis: 29% ee), liefert die durch 10 Mol-% **201** katalysierte Addition von Mesylmagnesiumbromid **199** das Ringöffnungsprodukt **200** mit 72% ee. Überraschenderweise weist das mit **202** als Katalysator erhaltene Phenylübertragungsprodukt nicht die absolute Konfiguration auf, die man nach dem Ergebnis der entsprechenden Alkylübertragung erwarten würde.

Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass es sich bei diesen von Oguni^[155] und von Müller^[156] vorgestellten Reaktionen um zwei der wenigen asymmetrischen Epoxid- und Aziridinöffnungen mit Kohlenstoffnucleophilen handelt.^[154, 157, 158]

7. Zusammenfassung und Ausblick

Obgleich das große Potential der asymmetrischen katalysierten Arylierung offensichtlich ist, haben sich derartige Reaktionen erst in jüngerer Zeit zu brauchbaren Verfahren der organischen Synthese entwickelt. Noch immer müssen einige Nachteile überwunden werden, bis das hohe Niveau der verwandten Alkylierungen erreicht ist. Gegenwärtig sind erst für wenige Reaktionen wirklich allgemein einsetzbare Katalysatoren gefunden worden, und es ist sicherlich keine Überraschung, dass diese zumeist auf leicht zugänglichen Liganden wie BINAP und ähnlichen Verbindungen beruhen. Ein Haupthindernis bei der Entwicklung effizienterer asymmetrischer Arylierungen ist das Fehlen von geeigneten Aryltransferreagentien. Zukünftige Arbeiten werden eine Erweiterung und Verbesserung dieser Reagenzien zum Ziel haben müssen, um die Einsatzbandbreite der Reaktionen selbst zu vergrößern. Da es sich bei vielen der Reaktionen um asymmetrische Varianten wohlbekannter Kreuzkupplungen (oder zumindest um Reaktionen von Substraten, die in

derartigen Reaktionen weit verbreitet sind) handelt, ist vorhersehbar, dass achirale Kreuzkupplungen noch einen bedeutenden Einfluss auf die Entwicklung neuartiger asymmetrischer Aryltransferreaktionen ausüben werden.

Anhang: verwendete Abkürzungen

acac	= Acetylacetonat
Alaphos	= (2-Dimethylaminopropyl)diphenylphosphoran
BINAP	= 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthalyl
BINOL	= 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diol
BITIANP	= 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-3,3'-dibenzof[b]-thiophen
Boc	= <i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Chiraphos	= 2,3-Bis(diphenylphosphanyl)butan
Cy	= Cyclohexyl
DAIB	= 3- <i>exo</i> -Dimethylaminoisoborneol
dba	= Dibenzylidenacetone
DIBAL	= Diisobutylaluminiumhydrid
Diop	= 2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphanyl)butan
DMA	= <i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DME	= 1,2-Dimethoxyethan
DMSO	= Dimethylsulfoxid
EWG	= elektronenziehende Gruppe
MeO-MOP	= 2-Diphenylphosphanyl-2'-methoxy-1,1'-binaphthalyl
Mes	= Mesityl = 2,4,6-Trimethylphenyl
NORPHOS	= 5,6-Bis(diphenylphosphanyl)-2-norbornen
[2.2]PHANEPOS	= 4,12-Bis(diphenylphosphanyl)-[2.2]paracyclophan
Phephos	= 2-Dimethylamino-1-diphenylphosphanyl-3-phenylpropan
PMP	= 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
PPFA	= 1-(2-Diphenylphosphanylferrocenyl)ethyldimethylamin
PPFOMe	= 1-(2-Diphenylphosphanylferrocenyl)ethylmethylether
Prophos	= 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)propan
TADDOL	= <i>a,a,a',a'</i> -Tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol
TBDPS	= <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	= Triflat = Trifluormethansulfonyl
TFA	= Trifluoressigsäure
TIPS	= Triisopropylsilyl
TMBTP	= 4,4'-Bis(diphenylphosphanyl)-2,2',5,5'-tetramethyl-3,3'-bithiophen
TMS	= Trimethylsilyl
Tol-BINAP	= 2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolylphosphanyl)-1,1'-binaphthalyl
Ts	= Tosyl = Toluolsulfonyl

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 380: „Asymmetrische Synthese mit chemischen und biologischen Methoden“) für die Unterstützung unserer Arbeiten sowie Ingrid Voss für die Gestaltung des Vortitels.

Eingegangen am 22. Januar 2001 [A 444]

- [1] a) H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 846–853; b) J. W. Scott, *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 209–226; c) J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4789–4846; d) R. A. Sheldon, *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York, **1993**; e) A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry II*, Wiley, New York, **1997**; f) *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Hrsg.: K. G. Gadamasetti), Marcel Dekker, New York, **1999**; g) *Handbook of Chiral Chemicals* (Hrsg.: D. J. Ager), Marcel Dekker, New York, **1999**; h) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1998**, 76(38), 83–104; i) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1999**, 77(41), 101–120; j) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2000**, 78(19), 59–70; k) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2000**, 78(28), 63–78; l) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **2000**, 78(43), 55–78.
- [2] Gegenwärtig erscheint die Mehrheit der bekannten katalytischen Systeme aus ökonomischer Sicht nicht sonderlich attraktiv, da die Kosteneffektivität insbesondere von Faktoren wie Umsatzzahlen und Umsatzfrequenzen sowie den Kosten und der potentiellen Wiederverwendbarkeit des Katalysators abhängt. Für einen Kommentar zu den Anforderungen an moderne Katalysatorsysteme siehe: R. Noyori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1998**, 56, 883.
- [3] Übersichten: a) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**; c) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**; d) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [4] a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 49–69; b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833–856; c) K. Soai, T. Shibata in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. II* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 911–922; d) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757–824.
- [5] A. Pfaltz, M. Lautens in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. II* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 833–884, zit. Lit.
- [6] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [7] Erhebliche Fortschritte wurden vor allem bei der palladiumkatalysierten Synthese von Diarylethern erzielt: a) G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3224–3225; b) A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369–4378, zit. Lit.; c) siehe auch: F. Theil, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2493–2495; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2345–2347; Suzuki-Kupplungen bei Raumtemperatur: d) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9561; e) A. F. Little, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028; f) Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10718–10729, zit. Lit.; g) Verwendung von Arylchloriden in diversen Kreuzkupplungen: R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3509–3510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3307–3308.
- [8] Ausgesuchte Beispiele asymmetrischer Transferreaktionen mit Vinyl- oder Acetylen-Reagentien: a) S. Niwa, K. Soai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 937–943; b) T. Kamikawa, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8922–8925; c) Z. Li, V. Upadhyay, A. E. DeCamp, L. DiMichele, P. J. Reider, *Synthesis* **1999**, 1453–1458; d) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11245–11246; e) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 373–381; f) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 170–173; g) W. Oppolzer, R. N. Radinov, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1593–1594; h) S. Berger, F. Langer, C. Lutz, P. Knochel, T. A. Mobley, C. K. Reddy, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1603–1605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1496–1498; i) C. Lutz, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7895–7898; j) P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6454–6455.
- [9] Neuere Entwicklungen in Hochdurchsatz-Screening-Methoden zur Entwicklung neuartiger Katalysatoren mit Phosphanliganden: a) X. Bei, T. Uno, J. Norris, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *Organometallics* **1999**, 18, 1840–1853, zit. Lit.; b) A. M. Porte, J. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9180–9187; c) K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2123–2132; d) zum Einsatz von Peptidbiblio-

- theken mit Phosphangruppierungen siehe: S. R. Gilbertson, S. E. Collibee, A. Agarkov, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6522–6523.
- [10] HTS mit chiralen Katalysatoren: a) L. E. Janes, A. C. Löwendahl, R. L. Kazlauskas, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2324–2331; b) U. T. Bornscheuer, J. Altenbuchner, H. H. Meyer, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2169–2173; c) G. Klein, J.-L. Reymond, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 400–407; d) G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4306–4307; e) K. Ding, A. Ishii, K. Mikami, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 519–523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 497–501; f) J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1755–1758; g) M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. Stöckigt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1872–1875; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1758–1761; h) M. T. Reetz, K. M. Kühling, A. Dege, H. Hinrichs, D. Belder, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4049–4052; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3891–3893; i) A. R. Connolly, J. D. Sutherland, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4438–4441; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4268–4271; j) M. Stork, A. Herrmann, T. Nemnich, M. Klapper, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4544–4547; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4367–4369; k) R. F. Harris, A. J. Nation, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11270–11271; l) K. Mikami, R. Angelaud, K. Ding, A. Ishii, A. Tanaka, N. Sawada, K. Kudo, M. Senda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 730–737; m) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 293–320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284–310, zit. Lit.
- [11] Einen alternativen Mechanismus bietet die Lewis-Säure-katalysierte elektrophile Substitution aktivierter Arene mit Carbonylverbindungen, über die kürzlich von mehreren Seiten berichtet wurde; diese Beispiele werden in dieser Übersicht ebenfalls behandelt (siehe Abschnitt 3).
- [12] Beispiele: a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1973**, 524–533; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**, zit. Lit.
- [13] Für ein bemerkenswertes Beispiel eines nicht-asymmetrischen Aryltransfers unter C-H-Aktivierung siehe: a) C. G. Jia, D. G. Piao, J. Z. Oyamada, W. J. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Science* **2000**, *287*, 1992–1995. Neuere Beispiele von C-H-Aktivierungen von Olefinen: b) H. Y. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995–1997; c) H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3597–3599; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391–3393; d) K. M. Waltz, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11358–11369; e) siehe auch: W. D. Jones, *Science* **2000**, *287*, 1942–1943.
- [14] K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.* **1999**, *55*–*56*.
- [15] C. Consiglio, C. Botteghi, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 460–463.
- [16] K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Matsuda, Y. Kiso, M. Kumada, *Chem. Lett.* **1975**, 133–136.
- [17] Eine exzellente Zusammenfassung asymmetrischer Grignard-Kreuzkupplungen, in der insbesondere Reaktionen von Alkylmagnesiumhalogeniden mit Vinylhalogeniden besprochen werden: a) T. Hayashi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. II (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 887–907; b) kürzlich erschienene allgemeine Übersicht: M. Ogasawara, T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 651–674; c) siehe auch: *Grignard Reagents: New Developments* (Hrsg.: H. G. Richey, Jr.), Wiley, Chichester, **2000**.
- [18] T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyo, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153–8156.
- [19] a) T. Hayashi, K. Hayashizaki, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 215–218; b) die analoge Kupplung zwischen **11** und 1,5-Dibromnaphthalin (nicht abgebildet) führt zum entsprechenden Produkt mit 99% ee.
- [20] T. Hayashi, S. Niizuma, T. Kamikawa, N. Suzuki, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101–9102.
- [21] Synthese dieser Klasse von P,N-Liganden: T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2195–2202.
- [22] Übersicht über den Einfluss und die Verwendung von Additiven in katalysierten Prozessen: E. M. Vogl, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1672–1680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570–1577.
- [23] Die Effizienz des Lithiumbromids könnte dadurch begründet sein, dass nur dieses Additiv vollständig im Reaktionsmedium löslich ist.
- [24] Überraschenderweise trat mit Alaphos **24** und LiI keine kinetische Racematspaltung auf.
- [25] Weitere Beispiele einer Enantiomerenanreicherung durch kinetische Racematspaltung der zunächst gebildeten Produkte: a) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4529–4533; b) N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7624–7626; c) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6086–6087; d) exzellente frühe Übersicht zu kinetischen Racematspaltungen: H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330; e) J. M. Keith, J. F. Larow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5–26.
- [26] Bei 20% Umsatz des racemischen Monotriphlates **17** zu diphenyliertem **18** wurde **17** mit 17% ee erhalten.
- [27] T. Kamikawa, T. Hayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3455–3466.
- [28] T. Kamikawa, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3161–3164.
- [29] a) M. Uemura, H. Nishimura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 107–110; b) M. Uemura, H. Nishimura, T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 129–137.
- [30] Beispiel einer enantioselektiven Suzuki-Kupplung mit Alkylboranen: S. Y. Cho, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3751–3754.
- [31] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723–1724; siehe auch: *Chem. Eng. News* **2000**, 78(39), 39.
- [32] J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- [33] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722–9723.
- [34] W. de Graaf, J. Boersma, G. van Koten, C. J. Elsevier, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *378*, 115–124.
- [35] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- [36] R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [37] Allgemeine Übersichten: a) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390; b) A. de Meijere, F. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *116*, 2437–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411; c) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7; d) T. Jeffery, *Adv. Met.-Org. Chem.* **1996**, *5*, 153–260; e) E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393; f) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 99–166; g) I. P. Beletskaya, A. L. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [38] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859.
- [39] C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028–11029.
- [40] Weitere beeindruckende Anwendungen nicht-asymmetrischer Heck-Reaktionen in der Naturstoffsynthese: a) J. T. Link, L. E. Overman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 231–269; b) M. Beller, T. H. Riermeier, G. Stark in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 208–240; c) L. F. Tietze, K. Thede, *Synlett* **2000**, 1470–1472, zit. Lit.
- [41] Ausgewählte Beispiele asymmetrischer Heck-Reaktionen in Totalsynthesen: a) S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B. A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766–10773; b) A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949–6951; c) T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500–6503; d) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4219–4222; e) K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11737–11748; f) T. Ohshima, K. Kagechika, M. Adachi, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7108–7116; g) Y. Sato, T. Honda, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2593–2596; h) Y. Sato, M. Mori, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 757–766; i) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4322–4323; j) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2453–2464.
- [42] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739.
- [43] N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.

- [44] Übersichten zu asymmetrischen Heck-Reaktionen: a) M. Shibasaki in *Advances in Metal-Organic Chemistry* (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, Greenwich, **1996**, S. 119–151; b) M. Shibasaki, E. M. Vogl, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1–15; c) M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371–7395; d) M. Shibasaki, E. M. Vogl in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. I* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 455–487; e) L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423–1430; f) Y. Donde, L. E. Overman in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 675–697; g) P. J. Guiry, A. J. Hennessy, J. P. Cahill, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 311–326; h) H.-G. Schmalz, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 270–276.
- [45] Allgemeine Übersichten zur Synthese von Verbindungen mit quartären Stereozentren: a) K. Fuji, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037–2066; b) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402–415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388–401.
- [46] a) A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571–4572; b) A. Ashimori, B. Bachand, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6477–6487.
- [47] L. E. Overman, D. J. Poon, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 536–538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 518–521.
- [48] In PMP-vermittelten Cyclisierungen musste die Katalysatorbeladung von 5 auf 10 Mol-% erhöht werden, um hohe Umsätze zu gewährleisten. Andere Additive als PMP könnten für Cyclisierungen weiterer Substrate möglicherweise besser geeignet sein.
- [49] a) A. Ashimori, B. Bachand, M. A. Carter, S. P. Govek, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6488–6499; b) zur Erweiterung dieser Chemie siehe: M. Oestreich, P. R. Denison, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1485–1489; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439–1442.
- [50] T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8477–8478.
- [51] A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4876–4877.
- [52] Übersichten zu sequentiellen Transformationen in der organischen Synthese: a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [53] a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419; b) Zusammenfassung dieser Ergebnisse: T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421–427.
- [54] Verwendung von 2,2-Dialkyldihydrofuranen in asymmetrischen Heck-Reaktionen: a) A. J. Hennessy, Y. M. Malone, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9163–9166; b) A. J. Hennessy, D. J. Connolly, Y. M. Malone, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7757–7761.
- [55] Diskussion des BINAP-Ligandengerüsts in chiralen Katalysatoren: a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350; b) R. Noyori, H. Takaya, *Chem. Scr.* **1985**, *25*, 83–89; c) R. Noyori in *Stereocontrolled Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost), Blackwell, Oxford, **1994**, S. 1–15.
- [56] F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, E. Nishioka, K. Yanagi, K.-i. Moriguchi, *Organometallics* **1993**, *12*, 4188–4196.
- [57] Detaillierte Studie zur intermolekularen asymmetrischen Heck-Reaktion: K. K. Hii, T. D. W. Claridge, J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1033–1036; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 984–987.
- [58] Sämtliche Intermediate **a–d** sind Diastereomere, jedoch sind einer klaren und eindeutigen Darstellung wegen ausschließlich die Konfigurationen an C2 genannt.
- [59] Y. Koga, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1227–1230.
- [60] a) O. Loiseleur, P. Meier, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 218–220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 200–202; b) O. Loiseleur, M. Hayashi, N. Schmees, A. Pfaltz, *Synthesis* **1997**, 1338–1345; c) kürzlich erschienene Beiträge zur Verwendung verwandter P,N-Liganden in asymmetrischen Heck-Reaktionen: S. R. Gilbertson, Z. Fu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 161–164; d) A. V. Malkov, M. Bella, I. G. Stará, P. Kocovsky, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3045–3048.
- [61] F. Ozawa, T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 267–277.
- [62] C. Sonesson, M. Larhed, C. Nyqvist, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4756–4763.
- [63] a) L. F. Tietze, K. Thede, F. Sannicolò, *Chem. Commun.* **1999**, 1811–1812; b) siehe außerdem Lit. [40c].
- [64] a) L. F. Tietze, K. Thede, R. Schimpf, F. Sannicolò, *Chem. Commun.* **2000**, 583–584; b) zu Varianten dieser Liganden und deren Verwendung in asymmetrischen Reduktionen siehe: T. Benincori, E. Cesariotti, O. Piccolo, F. Sannicolò, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043–2047; c) T. Benincori, O. Piccolo, S. Rizzo, F. Sannicolò, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340–8347.
- [65] Zur Verwendung eines verwandten Phosphanyloxazolinliganden, der sich von 3,3-Dimethylaminoindanol ableitet, in asymmetrischen Heck-Reaktionen siehe: Y. Hashimoto, Y. Horie, M. Hayashi, K. Saigo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2205–2210.
- [66] W.-P. Deng, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-W. Dong, *Chem. Commun.* **2000**, 1483–1484.
- [67] In einer ähnlichen Studie zum Einfluss verschiedener Chiralitäts-elemente in allylischen Alkylierungen wurde ein gegenläufiger Trend beobachtet: W.-P. Deng, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Y.-H. Yu, W. Xia, *Chem. Commun.* **2000**, 285–286.
- [68] Kurze Diskussion zum Einfluss verschiedener Chiralitätselemente in katalysierten enantioselektiven Prozessen: K. Muñiz, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2309–2316.
- [69] G. Trabesinger, A. Albinati, N. Feiken, R. W. Kunz, P. S. Pregosin, M. Tschoerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6315–6323.
- [70] K. Selvakumar, M. Valentini, P. S. Pregosin, A. Albinati, F. Eisen-träger, *Organometallics* **2000**, *19*, 1299–1307.
- [71] M. Tschoerner, P. S. Pregosin, A. Albinati, *Organometallics* **1999**, *18*, 670–678.
- [72] H. Brunner, K. Kramler, *Synthesis* **1991**, 1121–1124.
- [73] a) S. Sakuraba, K. Awano, K. Achiwa, *Synlett* **1994**, 291–292; b) S. Sakuraba, T. Okada, T. Morimoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 927–934.
- [74] J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1327–1331.
- [75] X.-Y. Wu, H.-D. Xu, Q.-L. Zhou, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1255–1257.
- [76] Zum Einsatz von **86** in Cu-katalysierten Cyclopropanierungen siehe: X.-Y. Wu, X.-H. Li, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4143–4150.
- [77] a) C. Moinet, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2051–2052. b) Die Art der Pd-Quelle wurde nicht erwähnt.
- [78] K. Rossen, P. J. Pye, A. Maliakal, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6462–6463.
- [79] Übersichten zu Pd-katalysierten Aminierungen: a) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329–340; b) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046–2067; c) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805–818; d) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852–860; e) C. G. Frost, P. Mendonça, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2615–2623; f) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125–146.
- [80] a) Bei der Zuordnung der absoluten Konfiguration des planarchiralen Paracyclopans folgten die Autoren der CIP-Nomenklatur. Diese wird auch hier angewandt. b) P. J. Pye, K. Rossen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 539–541.
- [81] I. Kuwajima, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6831–6833.
- [82] M. Kosugi, I. Hagiwara, T. Sumiya, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 242–246.
- [83] M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108–11109.
- [84] a) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382–12383; b) K. H. Shaughnessy, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546–6553; c) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478.
- [85] a) J. Åhman, J. P. Wolfe, M. V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1918–1919; b) verwandte nicht-asymmetrische Transformationen: J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffo, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360–1370, zit. Lit.
- [86] S. Lee, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402–3415.
- [87] In diesem Fall wurden die höchsten Enantioselektivitäten (61% ee) mit einem Diphosphan vom Ferrocen-Typ erzielt.
- [88] D. Seebach, A. K. Beck, S. Roggo, A. Wonnacott, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3673–3682.

- [89] a) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473–7484; b) Übersicht zu TADDOLen und ihren Derivaten: D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92–138.
- [90] Die direkte In-situ-Verwendung dieser Reagentien ohne vorherige Entfernung des Salzes führte zu erheblich verminderten Enantioselektivitäten.
- [91] a) K. Soai, Y. Kawase, A. Oshio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 1613–1615; b) siehe auch Lit. [4b].
- [92] Für eine diastereoselektive Variante siehe: J. Hübscher, R. Barner, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1068–1086.
- [93] P. I. Dosa, J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444–445.
- [94] W.-S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4222–4223.
- [95] W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1364–1365.
- [96] a) W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940–7956. Übersichten: b) L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405–2494; c) L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1457–1477; d) L. Pu, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2227–2232; e) frühe Übersicht zur Verwendung von C_2 -symmetrischen Binaphthalphenylen: C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis* **1992**, 503–517.
- [97] W.-S. Huang, L. Pu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 145–149.
- [98] a) C. Bolm, K. Muñiz, *Chem. Commun.* **1999**, 1295–1296. b) Der Phenyltransfer auf Ferrocencarbaldehyd gelang bereits mit 5 Mol-% Katalysator mit 96 % ee.
- [99] a) C. Bolm, K. Muñiz-Fernández, A. Seger, G. Raabe, K. Günther, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7860–7867; b) K. Muñiz-Fernández, Dissertation, RWTH Aachen, **1999**.
- [100] Nomenklatur: K. Schlögl, *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 39–91.
- [101] C. Bolm, K. Muñiz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [102] a) C. Bolm, K. Muñiz, J. P. Hildebrand, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 491–494; b) siehe auch: D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402–411.
- [103] C. Bolm, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3607–3609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465–3467.
- [104] Für eine andere Untersuchung mit Mischungen aus Dialkyl- und Diarylzinkspezies siehe: J. Blacker in *Proceedings of the 3rd International Conference on the Scale Up of Chemical Processes* (Hrsg.: T. Laird), Scientific Update, Mayfield, East Sussex, Großbritannien, **1998**, S. 74–87.
- [105] C. Bolm, J. P. Hildebrand, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [106] C. Bolm, M. Kesselgruber, A. Grenz, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 13–15.
- [107] C. Bolm, N. Hermanns, M. Kesselgruber, J. P. Hildebrand, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 157–161.
- [108] Für die unabhängige Entwicklung von **117** und dessen Einsatz in Diethylzinkadditionen an Aldehyde siehe: W. Zhang, H. Yoshinaga, Y. Imai, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Synlett* **2000**, 1512–1514.
- [109] C. Bolm, K. Muñiz, J. P. Hildebrand, M. Kesselgruber, N. Hermanns, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [110] C. Bolm, M. Kesselgruber, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, G. Raabe, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1536–1538; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488–1490.
- [111] Die Konformationen von **114** und **119** sind im Festkörper sehr ähnlich. Wahrscheinlich ist der Grund des Reaktivitätsanstiegs elektronischer Natur.
- [112] P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445–446.
- [113] Metallkatalysierte asymmetrische Additionen von Organometallverbindungen an Ketone: a) S. Casolari, D. D'Addario, E. Tagliavini, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061–1063; b) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651–5666.
- [114] K. Soai, Y. Kawase, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 3214–3215.
- [115] a) M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3475–3477; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279–3281. b) Mit sterisch anspruchsvollen und elektronenreichen Liganden wie Tri(tert-butyl)-phosphor wird die Addition von Arylboronsäuren an Aldehyde ganz beachtlich beschleunigt: M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450–4452. c) Sterisch gehinderte Imidazolium-Salze können ebenso als Liganden eingesetzt werden: A. Fürstner, H. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343–350.
- [116] S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797–8798.
- [117] Für eine weitere Addition von Phenyllithium an Imine in Gegenwart von überstöchiometrischen Mengen eines chiralen Liganden siehe:
- [118] Exzellente Übersicht zu Additionen an Imine: S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069–1094.
- [119] a) Da diese Reaktionen bei unterschiedlichen Temperaturen ausgeführt wurden, ist ein direkter Vergleich nicht möglich. b) Die Addition von **130** an **129** in Gegenwart von **133** (1 Äquiv., R = tBu) lieferte **131** mit 30 % ee in 82 % Ausbeute.
- [120] a) T. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976–977; b) T. Hayashi, M. Ishigedani, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2589–2595. c) Ein ähnlicher Prozess mit sowohl Natriumtetraphenylborat wie auch Trimethylphenylstannan wurde von Ueda und Miyaura beschrieben. Obwohl in einigen Fällen enantiomerenreines (*S*)-BINAP verwendet wurde, wurde keine Aussage über asymmetrische Induktionen gemacht: M. Ueda, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 31–35.
- [121] Komplexe mit BINAP katalysierten die Reaktionen mit hoher Enantioselektivität (90 % ee), die chemischen Ausbeuten blieben jedoch gering (6 %).
- [122] Rhodiumkomplexe katalysieren die Addition von Arylboronsäuren an *N*-Sulfonylimine ebenfalls. Bisher ist jedoch erst eine nicht-asymmetrische Version dieser Reaktion bekannt: M. Ueda, A. Saito, N. Miyaura, *Synlett* **2000**, 1637–1639.
- [123] F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, G. Sartori, G. Gasparri Fava, M. Ferrari Belicchi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5018–5022.
- [124] Enantioselektive, durch Diisopinocampheylchloroboran vermittelte Pictet-Spengler-Reaktionen von Nitronen aus *N*_b-Hydroxytryptamin und Aldehyden zu 2-Hydroxytetrahydro- β -carbolinen mit bis zu 90 % ee: T. Kawate, H. Yamada, T. Soe, M. Nakagawa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1249–1252.
- [125] A. Ishii, V. A. Soloshonok, K. Mikami, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1597–1599.
- [126] Die Reaktionen verliefen *p*-selektiv (*p*:*o* = 3:1–8:1).
- [127] a) K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, S. Matsukawa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 391–401; b) K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3676–3701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532–3556, zit. Lit.; c) siehe auch: K. Soai, T. Shibata, I. Sato, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 382–390; d) K. Soai, T. Shibata in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 699–725; e) J. Long, K. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 562–565; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 544–547, zit. Lit.
- [128] a) G. Erker, A. A. H. van der Zeijden, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 543–545; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 512–514; b) Übersicht über den Effekt von Wasser bei Reaktionen mit metallorganischen Reagentien: P. Wipf, S. Ribe, *Chem. Commun.* **2001**, 299–307.
- [129] a) N. Gathergood, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517–12522; b) analoge Reaktionen unter Verwendung von Ethyltrifluoropyruvat: W. Zhuang, N. Gathergood, R. G. Hazell, K. J. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009–1013.
- [130] M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233–2234.
- [131] Dieses Katalysatorsystem war zuvor bereits für verwandte Iminadditionen an Silylketenacetale und En-Reaktionen genutzt worden: a) D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548–4549; b) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, W. J. Drury III, T. Dudding, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090–6091; c) W. J. Drury III, D. Ferraris, C. Cox, B. Young, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11006–11007; d) D. Ferraris, T. Dudding, B. Young, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168–2169.
- [132] Unsubstituierte Pyrrole gehen eine N-Addition an die Imine ein.
- [133] S. Saaby, X. Fang, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4280–4282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4114–4116.
- [134] Übersichten: a) K. Tomioka, Y. Nagaoka in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 1105–1120; b) M. Yamaguchi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 1120–1139; c) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171–196; d) für einen persönlichen Bericht siehe: B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353; e) weitere Arbeiten: M. Kitamura, T.

- Miki, K., Nakano, R., Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 999–1014.
- [135] a) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580; b) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Chirality* **2000**, *12*, 469–471; c) S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951–5955; d) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229–4231; e) zur Verwendung eines chiralen Amidomonophosphoran-Rhodium(I)-Katalysator in dieser Reaktion siehe: M. Kuriyama, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921–923; f) aktuelle Übersicht: T. Hayashi, *Synlett* **2001**, 879–887.
- [136] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6957–6961.
- [137] In-situ-Synthese von Alkenylboronaten und ihre anschließende 1,4-Addition an ungesättigte Enone: Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8479–8482.
- [138] Sowohl die chemische als auch die optische Ausbeute beziehen sich auf die Reaktion von *p*-Methoxyphenylbromid und Cyclohexenon **160**.
- [139] Y. Takaya, T. Senda, H. Kurushima, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4047–4056.
- [140] T. Hayashi, T. Senda, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11591–11592.
- [141] T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716–10717.
- [142] K. B. Jensen, J. Thorhauge, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 164–167; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 160–163.
- [143] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- [144] E. Gomez-Bengoa, N. M. Heron, M. T. Didiuk, C. A. Luchaco, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7649–7650.
- [145] K.-G. Chung, Y. Miyake, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2725–2729.
- [146] K.-G. Chung, Y. Miyake, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 15–18.
- [147] a) M. Smrcina, J. Poláková, S. Vyskocil, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534–4538; b) andere Arbeiten und stöchiometrische Varianten: S. Vyskocil, S. Jaracz, M. Smrcina, M. Sticha, V. Hanus, M. Polásek, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727–7737.
- [148] a) M. Nakajima, K. Kanayama, I. Miyoshi, S.-i. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9519–9520; b) M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S.-i. Hashimoto, M. Noji, K. Koga, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264–2271.
- [149] Spartein ist erfolgreich in enantioselektiven elektrokatalytischen Kupplungen von 2-Methoxynaphthalin und 10-Hydroxyphenanthren an einer mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) modifizierten Graphit-Filz-Elektrode verwendet worden; die Produkte wurden mit 94 bzw. 98 % ee erhalten: T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2535–2537.
- [150] X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137–1140.
- [151] S.-W. Hon, C.-H. Li, J.-H. Kuo, N. B. Barhate, Y.-H. Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869–872.
- [152] R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki, *Synlett* **2000**, 1433–1436.
- [153] Für eine ältere Studie zu photokatalytischen asymmetrischen Synthesen von 1,1'-Bi-2-naphtholen mit bis zu 16 % ee durch oxidative Kupplung von 3-substituierten 2-Naphtholderivativen mit Δ -[Ru(menbpy)₃]²⁺ (menbpy = 4,4'-Bis[(*R,S*,5*R*)-(—)-menthoxy carbonyl]-2,2'-bipyridin) als Photosensitizer und [Co(acac)₃] als Oxidans siehe: T. Hamada, H. Ishida, S. Usui, Y. Watanabe, K. Tsumura, K. Ohkubo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 909–911.
- [154] Allgemeine Übersicht zu enantioselektiven Desymmetrisierungen: M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784.
- [155] N. Oguni, Y. Miyagi, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9023–9026.
- [156] P. Müller, P. Nury, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 662–677.
- [157] Übersichten zu unterschiedlichen Aspekten von katalysierten asymmetrischen Ringöffnung von Epoxiden: a) E. N. Jacobsen, M. H. Wu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Vol. III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, New York, **1999**, S. 1309–1326; b) E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- [158] Zur Verwendung von Cyanid als einfaches Kohlenstoffnucleophil in dieser Reaktion siehe: a) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *109*, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668–1671; b) K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, *110*, 1782–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1703–1707; c) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1001–1004; d) siehe auch: P. Crotti, V. Di Bussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 273–275.