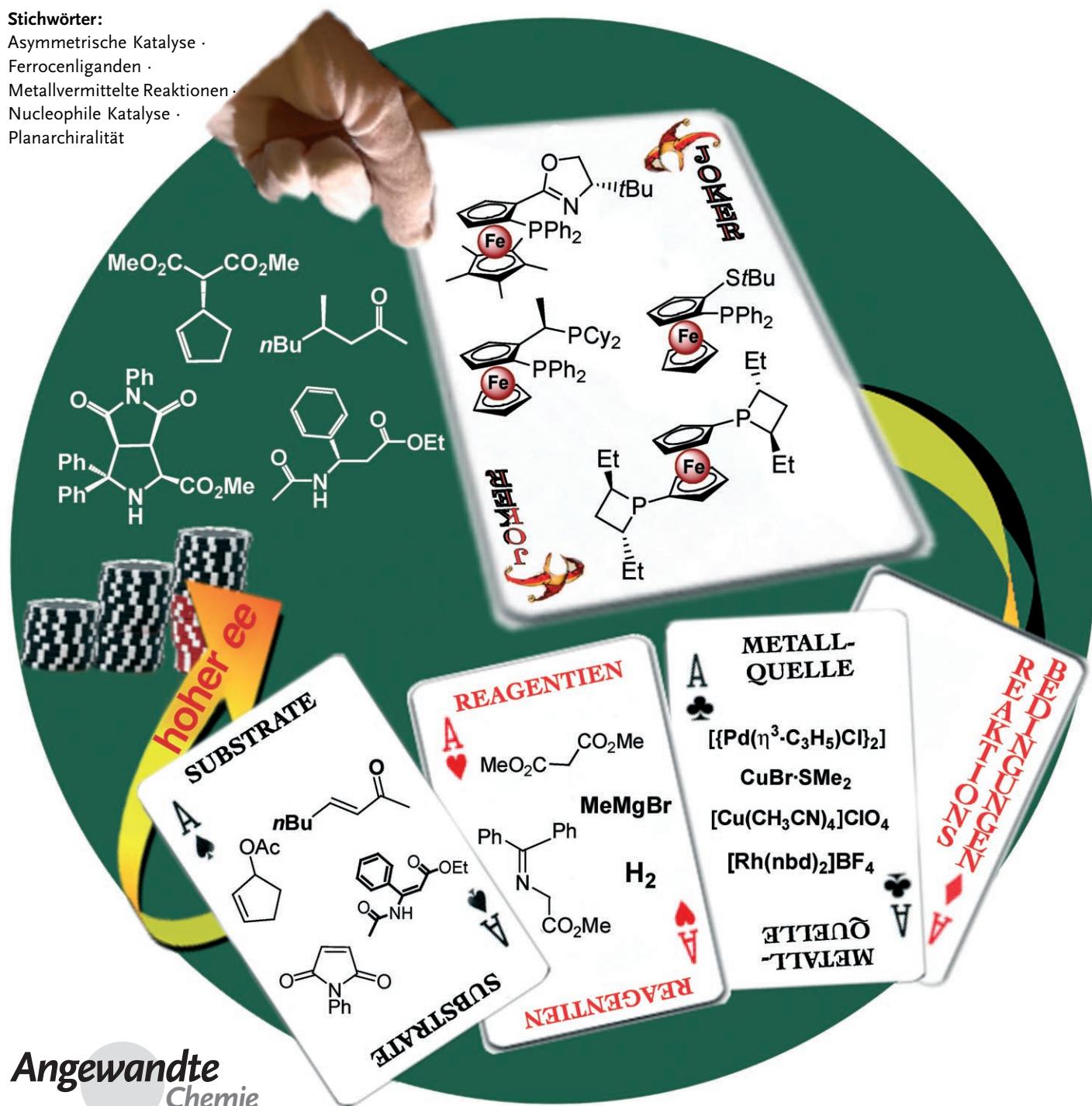


# Chirale Ferrocenliganden in der asymmetrischen Katalyse

Ramón Gómez Arrayás, Javier Adrio und Juan Carlos Carretero\*

**Stichwörter:**

Asymmetrische Katalyse ·  
Ferrocenliganden ·  
Metallvermittelte Reaktionen ·  
Nukleophile Katalyse ·  
Planarchiralität



**T**rotz schon beeindruckender Fortschritte im Bereich der asymmetrischen Katalyse während der letzten zehn Jahre hält die Nachfrage nach neuen Katalysatoren, Liganden und Anwendungen zur Entwicklung neuer Reaktionen und zur Verbesserung vorliegender Prozesse an. Wegen ihrer breiten Verfügbarkeit, besonderen stereochemischen Eigenschaften und der Möglichkeit, die sterischen und elektronischen Eigenschaften exakt abzustimmen, bilden Ferrocenliganden eine der vielseitigsten Ligandenklassen für die asymmetrische Katalyse. Ferrocenkatalysatoren wurden in zahlreichen enantioselektiven Prozessen unterschiedlichster Art eingesetzt, und dieser Aufsatz diskutiert die Fortschritte der letzten Jahre. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Diskussion bahnbrechender asymmetrischer Prozesse und der Entwicklung neuer, effizienter Typen von Ferrocenliganden.

## 1. Einleitung

Seit der Entdeckung des Ferrocens im Jahr 1951<sup>[1]</sup> war diese einzigartige Verbindung mit ihrer faszinierenden Sandwich-Struktur Gegenstand unzähliger Untersuchungen, und sie gehört heute zu den wichtigsten Strukturausteinen in der metallorganischen Chemie, den Materialwissenschaften und ganz besonders der Katalyse. Abgesehen vom rein wissenschaftlichen Interesse spielen Ferrocenverbindungen auch eine immer bedeutendere Rolle in industriellen Anwendungen. Ein bemerkenswertes Beispiel für die Anwendung chiraler Ferrocenliganden in der industriellen Herstellung von optisch aktiven Verbindungen<sup>[2]</sup> ist die Synthese einer Vorstufe des Herbizids (*S*)-Metolachlor durch asymmetrische Hydrierung mit dem Katalysator Ir-Xyliphos. Dieser Prozess ist hoch effektiv und zugleich der umsatzstärkste enantioselektive katalytische Prozess in der Industrie (Umsatzzahlen von 2000000 und Umsatzfrequenzen um 600000 h<sup>-1</sup> bei über 10000 Jahrestonnen).<sup>[3]</sup>

Abgesehen von seiner besonderen Struktur bietet Ferrocen viele praktische Vorteile: Es ist billig, thermisch stabil und beständig gegen Feuchtigkeit, Sauerstoff und viele Arten von Reagentien. Die entscheidenden chemischen Eigenschaften, die eine einfache Herstellung von funktionalisierten, substituierten Ferrocenen ermöglichen, sind das Verhalten als elektronenreiche aromatische Verbindung in elektrophilen aromatischen Substitutionen, die einfache Lithiierung und Dilithiierung (in 1,1'-Position) und die außergewöhnliche Fähigkeit, Carbokationen an einer pseudo-benzylischen Position zu stabilisieren. Zum Beispiel wurde der bekannteste Ferrocenligand, [1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen] (dppf), erstmals durch Dilithiierung von Ferrocen mit *n*-Butyllithium und Reaktion mit Chlordiphenylphosphan synthetisiert (1965).<sup>[4]</sup> Der dppf-Ligand und verwandte achirale Ferrocenylphosphane wurden seither in unzähligen übergangsmetallkatalysierten Prozessen eingesetzt.<sup>[5]</sup>

## Aus dem Inhalt

<b>1. Einleitung</b>	7837
<b>2. Strukturvielfalt chiraler Ferrocenliganden</b>	7838
<b>3. Asymmetrische Hydrierung von Alkenen, Ketonen und Iminen</b>	7841
<b>4. Asymmetrische Addition von Wasserstoff-Heteroatom- und Heteroatom-Heteroatom-Bindungen an Alkene</b>	7851
<b>5. Asymmetrische metallkatalysierte Kupplungen und verwandte Prozesse</b>	7853
<b>6. Asymmetrische metallvermittelte Additionen an Carbonylverbindungen und Imine</b>	7860
<b>7. Asymmetrische Cycloadditionen und andere pericyclische Reaktionen</b>	7864
<b>8. Asymmetrische nucleophile Katalyse</b>	7869
<b>9. Verschiedene Reaktionen</b>	7871
<b>10. Zusammenfassung und Ausblick</b>	7872

Ein sehr interessantes Strukturmerkmal ergibt sich bei Ferrocenen, die in 1,2-Position unterschiedliche Substituenten tragen. Solche Moleküle sind chiral, da die Symmetrieebene des Ferrocens verlorengingeht (Planarchiralität). Der Ligand ppfa (*N,N*-Dimethyl-1-[2-(diphenylphosphanyl)ferrocenyl]ethylamin), den Hayashi und Kumada 1974 durch *ortho*-Lithiierung von enantiomerenreinem (*R*)-*N,N*-Dimethyl-1-ferrocenylethylamin (Ugi-Amin) und Reaktion mit Chlordiphenylphosphan synthetisierten, war das erste Beispiel für ein planar-chirales enantiomerenreines Ferrocenylphosphan.<sup>[6]</sup> Die Entdeckung, dass ppfa als hoch wirksamer chiraler Ligand in mehreren Übergangsmetallvermittelten Reaktionen fungiert, war ein Meilenstein in der Entwicklung chiraler Ferrocenliganden für die asymmetrische Katalyse. In den 90er Jahren folgten drei weitere bahnbrechende Entdeckungen, nämlich die Synthese der Bisphosphanferrocenliganden der Josiphos-Familie durch S<sub>N</sub>1-Reaktion der Dimethylaminogruppe in Ugi-Aminen durch sekundäre Phosphane (Togni et al.),<sup>[7]</sup> die einfache Synthese von Ferrocenylphosphanyloxazolinen (Fc-Phox-Liganden) durch dia-

[\*] Dr. R. Gómez Arrayás, Dr. J. Adrio, Prof. Dr. J. C. Carretero  
Departamento de Química Orgánica  
Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Ciencias, Cantoblanco, 28049 Madrid (Spanien)  
Fax: (+34) 91-497-3966  
E-Mail: juancarlos.carretero@uam.es

stereoselektive *ortho*-Lithierung/Phosphanylierung von chiralen Ferrocenyloxazolinen (unabhängig voneinander durch Richards,<sup>[8a]</sup> Sammakia<sup>[8b]</sup> und Uemura et al.<sup>[8c]</sup>) und die Entwicklung des 1,5-Bisphosphans Taniaphos durch Knochel et al.<sup>[9]</sup>

Seit der 1995 erschienenen Übersicht von Hayashi über Synthesen und Anwendungen chiraler Ferrocene in der asymmetrischen Katalyse<sup>[10]</sup> sind mehrere Übersichtsartikel von Kagan,<sup>[11]</sup> Richards,<sup>[12]</sup> Togni,<sup>[13]</sup> Santelli<sup>[14]</sup> und Hou et al.<sup>[15]</sup> zu diversen Aspekten chiraler Ferrocenliganden veröffentlicht worden. Übersichten von Lemaire<sup>[16a]</sup> und Guiry et al.<sup>[16b,c]</sup> über chirale stickstoffhaltige Liganden schlossen ebenfalls Ferrocenyliganden mit Stickstoffdonoratomen mit ein. Neuere Übersichtsartikel stammen von Bryce und Sutcliffe aus dem Jahr 2003, die die Chemie chiraler Ferrocenyloxazoline zusammenfassten,<sup>[17]</sup> von Colacot, der ebenfalls 2003 eine umfassende Arbeit über chirale Ferrocenylphosphane vorlegte,<sup>[18]</sup> sowie von Gibson und Long mit einem allgemeinen Überblick über die Synthese und katalytischen Anwendungen von chiralen Ferrocenliganden (2004).<sup>[19]</sup>

Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel dieses Aufsatzes, über jüngste Entwicklungen zu berichten und den aktuellen Stand der Forschungen über Ferrocenliganden in der asymmetrischen Katalyse zu beschreiben. Um größere Überschneidungen mit früheren Übersichtsartikeln zu vermeiden, konzentrieren wir uns auf Ergebnisse der letzten drei Jahre, von Januar 2003 bis Mai 2006. Hierbei ist anzumerken, dass trotz dieser kurzen Zeitspanne fast 200 Artikel herangezogen wurden, die sich mit einer erstaunlichen Vielfalt von Liganden und enantioselektiven Prozessen beschäftigen. Um der großen Bedeutung der Ferrocenliganden in der asymmetrischen Katalyse gerecht zu werden, ist dieser Aufsatz nicht nach Strukturfamilien, sondern nach den drei Grundtypen von asymmetrischen Prozessen eingeteilt. Besonderes Augenmerk liegt auf den wichtigsten Anwendungen, wobei zum einen eine hohe Enantioselektivität ein Kriterium war, vor allem aber auch chemisch neuartige enantioselektive Prozesse in die engere Betrachtung einbezogen wurden. Synthesen von Ferrocenliganden werden nur am Rande behandelt, da die vielen Methoden zur Funktionalisierung von Ferrocen in früheren Übersichtsartikeln genügend diskutiert worden sind. Anwendungen von chiralen Ferrocenliganden in der Synthese von achiralen Verbindungen wurden aus Platzgründen nicht aufgenommen.<sup>[20]</sup>



Juan Carlos Carretero, geboren 1960 in Madrid, promovierte 1985 an der Universidad Autónoma de Madrid (UAM) bei Prof. José L. García Ruano. Nach Postdoc-Studien an der Université Catholique de Louvain (Belgien) bei Prof. Léon Ghosez wurde er 1988 zunächst Associate Professor an der UAM und 2000 Professor für organische Chemie. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung chiraler Liganden für asymmetrische Katalysen sowie stereoselektiven metallkatalysierten Prozessen.

## 2. Strukturvielfalt chiraler Ferrocenliganden

In den letzten Jahren sind unzählige chirale Ferrocenliganden unterschiedlichster Struktur in asymmetrischen Katalysen eingesetzt worden. Manche dieser Liganden, die schon länger, d.h. vor 2000 bekannt waren, fanden in den letzten Jahren interessante Anwendungen in neuartigen enantioselektiven Prozessen (z.B. ppfa, Josiphos, Taniaphos, Fc-Phox, Trap und FerroTANE), während andere erst vor kurzem synthetisiert wurden und bezüglich ihrer Anwendungsmöglichkeiten in asymmetrischen Synthesen noch weitgehend unerforscht sind (z.B. BoPhoz, Walphos und Fe-sulphos). Dank der hohen chemischen Stabilität des Ferrocengerüsts und der Vielzahl an allgemeinen Methoden zur Funktionalisierung wurden chirale Ferrocenkatalysatoren mit einer sehr breiten Skala von Substitutionsmustern hergestellt, einschließlich 1-substituierter, 1,1'-disubstituierter, 1,2-disubstituierter, 1,1',2-trisubstituierter und 1,1',2,2'-tetrasubstituierter Ferrocene sowie polysubstituierter Ferrocene, Bisferrocene und heterocyclischer Ferrocenderivate. Darüber hinaus wurde auch die Art der Substituenten über einen weiten Bereich variiert. Am häufigsten sind Derivate mit passend angebrachten metallkoordinierenden Phosphor- und/oder Stickstoffdonoratomen (P,P- und P,N-Liganden), aber auch Schwefel- (P,S-Liganden) und Sauerstoffsubstituenten (P,O-Liganden) sind bekannt. Neben den zahlreichen zweizähnigen metallkoordinierenden Liganden wurden in den letzten Jahren auch einige einzähnige und dreizähnige chirale Ferrocenyliganden entwickelt. Zur Übersicht sind in Abbildung 1 einige der wichtigsten Klassen der hier behandelten Ferrocenliganden nach ihrem Substitutionsmuster und der Art des koordinierenden Heteroatoms zusammengestellt.

Spezielle Aufmerksamkeit gilt den planar-chiralen Ferrocenen mit 1,2-Substitution, die sich als überlegene Strukturtypen für metallkatalysierte asymmetrische Reaktionen erwiesen haben. Die 1,2-Substitution ist zweifellos das am häufigsten untersuchte Substitutionsmuster bei Ferrocenliganden. Seit der bahnbrechenden Arbeit von Ugi et al. 1970<sup>[6,21]</sup> über die C-2-Funktionalisierung von enantiomerenreinem *N,N*-Dimethyl-1-ferrocenylethylamin ist die diastereoselective *ortho*-Lithierung von 1-substituierten Ferrocenen, die eine chirale *ortho*-dirigierende Gruppe tragen, mit anschließendem In-situ-Abfang durch ein Elektrophil (z.B. ClPAr<sub>2</sub>) die gängigste Strategie zur Erzeugung von Planar-



Ramón Gómez Arrayás wurde 1969 in Sevilla geboren und studierte Chemie an der Universidad Autónoma de Madrid (UAM) (B.S. 1992), wo er 1999 unter der Leitung von Prof. Carretero promovierte. Nach Postdoc-Studien an der Emory University (Atlanta) bei Prof. Lanny S. Liebeskind erhielt er 2002 eine Ramón y Cajal-Forschungsstelle an der UAM, abermals in der Gruppe von Prof. Carretero, und wurde 2006 zum Assistant Professor befördert. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von Strategien für übergangsmetallkatalysierte Reaktionen und asymmetrische Katalysen.

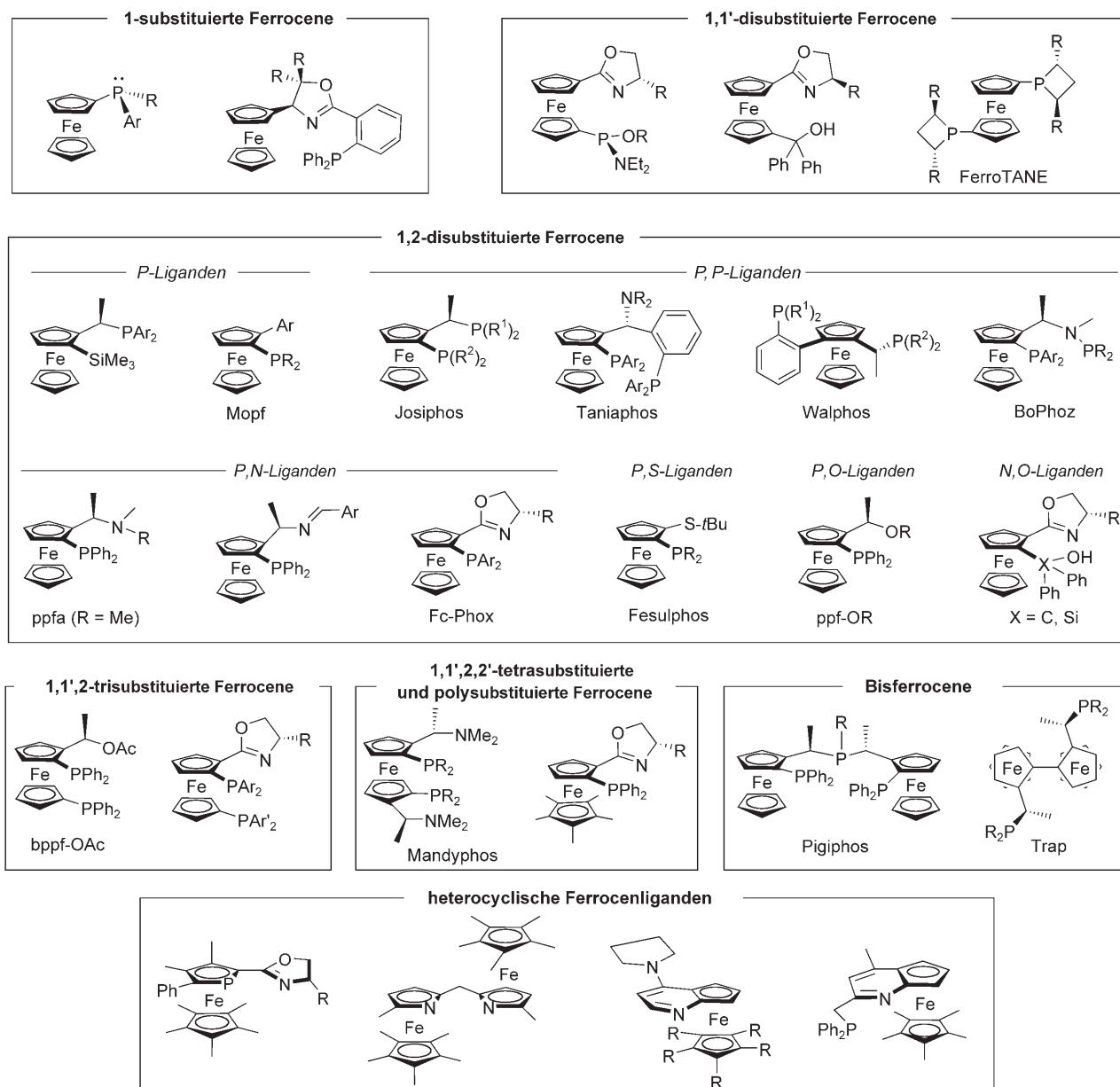


Abbildung 1. Wichtige Klassen von chiralen Ferrocenliganden mit besonderer Bedeutung in der asymmetrischen Katalyse.

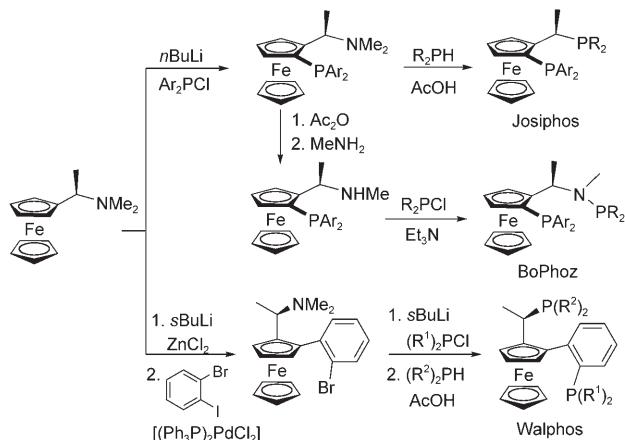


Javier Adrio wurde 1968 in Madrid geboren und studierte Chemie an der Universidad Autónoma de Madrid (UAM) (B.Sc. 1992), wo er 2000 unter der Anleitung von Prof. Carretero in organischer Chemie promoviert. Mit einjähriger Unterbrechung (Postdoc bei Prof. Madeleine M. Joullié an der University of Pennsylvania) arbeitete er bis 2003 als Laborleiter bei PharmaMar und erhielt dann eine Ramon y Cajal-Forschungsstelle am Institut für Organische Chemie der UAM. Seine Forschungsinteressen gelten der Entwicklung von metallvermittelten Alkin-cyclisierungen und übergangsmetallkatalysierten enantioselektiven Prozessen.

chiralität im Ferrocengerüst. Neben dem Ugi-Amin wurde eine ganze Reihe von Spezies mit chiralen *ortho*-dirigierenden Gruppen beschrieben, darunter Sulfoxide,<sup>[22]</sup> Acetale,<sup>[23]</sup> Oxazoline,<sup>[8]</sup> Azepine,<sup>[24]</sup> Pyrrolidine,<sup>[25]</sup> Hydrazone,<sup>[26]</sup> Sulfloxime,<sup>[27]</sup> O-Methylephedrin-Derivate,<sup>[28]</sup> Imidazoline,<sup>[29]</sup> Phosphinoxide<sup>[30]</sup> und Oxazaphospholidin.<sup>[31]</sup> Die unter diesen Methoden bis heute am häufigsten eingesetzten Strategien für die Herstellung von enantiomerenreinen 1,2-disubstituierten Ferrocenliganden sind die Amin-Methode nach Ugi, der Oxazolin-Ansatz und der durch Kagan entwickelte Sulfoxid-Ansatz.

Bei der Amin-Methode nach Ugi kann nach Einführung des Substituenten an C-2 die Dimethylaminogruppe durch stereospezifische S<sub>N</sub>1-Reaktion mit Spezies wie Ac<sub>2</sub>O, R<sub>2</sub>PH

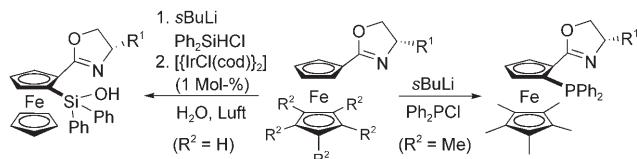
oder Pyrazolen unter Konfigurationserhaltung funktionalisiert werden. Auf diese Weise gelang die Synthese einer Vielzahl von Liganden mit einer breiten Skala von heteroatomigen koordinierenden Gruppen,<sup>[18]</sup> einschließlich der erst jüngst beschriebenen Liganden mit einem stereogenen Phosphoratom an C-2.<sup>[32]</sup> Charakteristisches Merkmal dieser vom Ugi-Amin abgeleiteten Liganden ist die Methylgruppe am stereogenen, an C-1 gebundenen Kohlenstoffatom (z. B. ppfa,<sup>[6]</sup> BoPhoz,<sup>[33]</sup> Josiphos,<sup>[34]</sup> Xyliphos,<sup>[34]</sup> Taniaphos,<sup>[35]</sup> Walphos,<sup>[36]</sup> Trap<sup>[37]</sup> oder Pigiphos).<sup>[38]</sup> Ein besonderer Vorteil dieser Strategie besteht darin, dass beide optischen Antipoden des Ugi-Amins gleichermaßen verfügbar sind. Zwei neuere



**Schema 1.** Beispiele für die Synthese von 1,2-disubstituierten Ferrocenliganden aus dem Ugi-Amin.

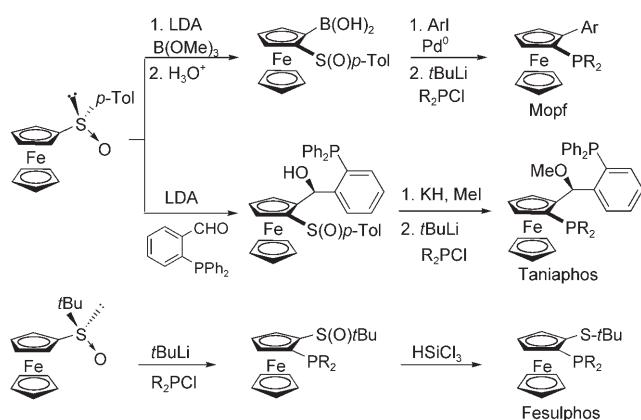
Beispiele – die Synthesen der Ferrocenliganden BoPhoz<sup>[33]</sup> und Walphos<sup>[36]</sup> – sind in Schema 1 dargestellt.

Entsprechend der großen Bedeutung von chiralen Oxazolinen in der asymmetrischen Katalyse bilden die Ferrocenylphosphanyloxazoline (Fc-Phox-Liganden), die leicht durch *ortho*-Lithiierung von Ferrocenyloxazolinen zugänglich sind, eine wichtige Klasse von P,N-Liganden. Mithilfe einer modularen Synthesestrategie konnte eine große Zahl dieser Liganden mit einer breiten Skala von sterischen und elektronischen Eigenschaften der koordinierenden Phosphan- und Oxazolingruppen hergestellt werden. Anwendungen von Fc-Phox-Liganden in der asymmetrischen Katalyse (bis einschließlich 2002) wurden im Übersichtsartikel von Bryce und Sutcliffe umfassend diskutiert.<sup>[17]</sup> Neuere Beispiele – die Fc-Phox-Liganden nach Helmchen<sup>[39]</sup> und die Organosilanol-Liganden nach Bolm<sup>[40]</sup> – sind in Schema 2 gezeigt.



**Schema 2.** Neuere Beispiele für 1,2-disubstituierte Ferrocenliganden, die durch *ortho*-Lithiierung von chiralen Oxazolinen hergestellt wurden.

In den letzten Jahren hat sich der Sulfoxid-Ansatz als vielseitige Methode zur Synthese von strukturell vielfältigen 1,2-disubstituierten Ferrocenen bewährt. Die Beispiele umfassen Liganden, die ausschließlich Planarchiralität aufweisen (z. B. Fesulphos<sup>[41]</sup> und Aryl-Mopf),<sup>[42]</sup> sowie neuartige Taniaphos-Liganden.<sup>[43]</sup> Bei dieser Methode kann im Anschluss an die diastereoselektive *ortho*-Metallierung/*ortho*-Funktionalisierung die sulfinierte *ortho*-dirigierende Gruppe zu einem metallkoordinierenden Thioether reduziert werden (Fesulphos-Liganden), oder sie kann durch C-S-Spaltung mit *tert*-Butyllithium entfernt werden, sodass sich das entstehende Ferrocenyllithium mit einem geeigneten Elektrophil<sup>[44]</sup> weiter umsetzen lässt (z. B. Synthese von Aryl-Mopf<sup>[42]</sup> und Taniaphos-Liganden;<sup>[43]</sup> Schema 3).



**Schema 3.** Sulfoxid-vermittelte Synthese von 1,2-disubstituierten Ferrocenliganden. LDA = Lithiumdiisopropylamid.

Zusätzlich zu den bisher beschriebenen Strategien, die auf der diastereoselektiven *ortho*-Metallierung von Ferrocenen mit chiraler dirigierender Gruppe beruhen, basiert ein anderer Ansatz zur Synthese von planar-chiralen Ferrocenen auf der Verwendung von chiralen Reagentien zur *ortho*-Lithiierung von prochiralen Ferrocenen. Berichtet wurde über Deprotonierungen mit einer Kombination von Lithium-Basen und (–)-Spartein<sup>[45]</sup> oder (1*R*,2*R*)-*N,N,N',N'*-Tetramethylcyclclohexandiamin<sup>[46]</sup> sowie über die Verwendung von chiralen Lithiumamid-Basen.<sup>[47]</sup> Als besonders wirksam erwies sich die durch (–)-Spartein vermittelte gerichtete *ortho*-Metallierung von tertiären Ferrocencarboxamiden.<sup>[45c]</sup> Bislang allerdings fand diese Strategie wenig Anwendung in der Synthese von Ferrocenliganden für die asymmetrische Katalyse.

Da zur Erzeugung von planar-chiralen Strukturen fast ausschließlich Methoden auf der Basis chiraler *ortho*-dirigierender Gruppen zum Einsatz kommen, sind die meisten chiralen Ferrocenliganden sowohl zentrochiral als auch planar-chiral. In einigen Fällen wurde nachgewiesen, dass die beiden chiralen Strukturelemente synergistisch wirken („passende Kombination“) und dass diese Eigenschaft entscheidend für eine starke asymmetrische Induktion ist.<sup>[48]</sup> Es gibt jedoch eine steigende Zahl von Ferrocenliganden mit ausschließlich Planarchiralität, die ausgezeichnete Enantioselektivitäten ermöglichen. Dies belegt die entscheidende Rolle dieses stereogenen Strukturelements für die asymmetrische Induktion.

### 3. Asymmetrische Hydrierung von Alkenen, Ketonen und Iminen

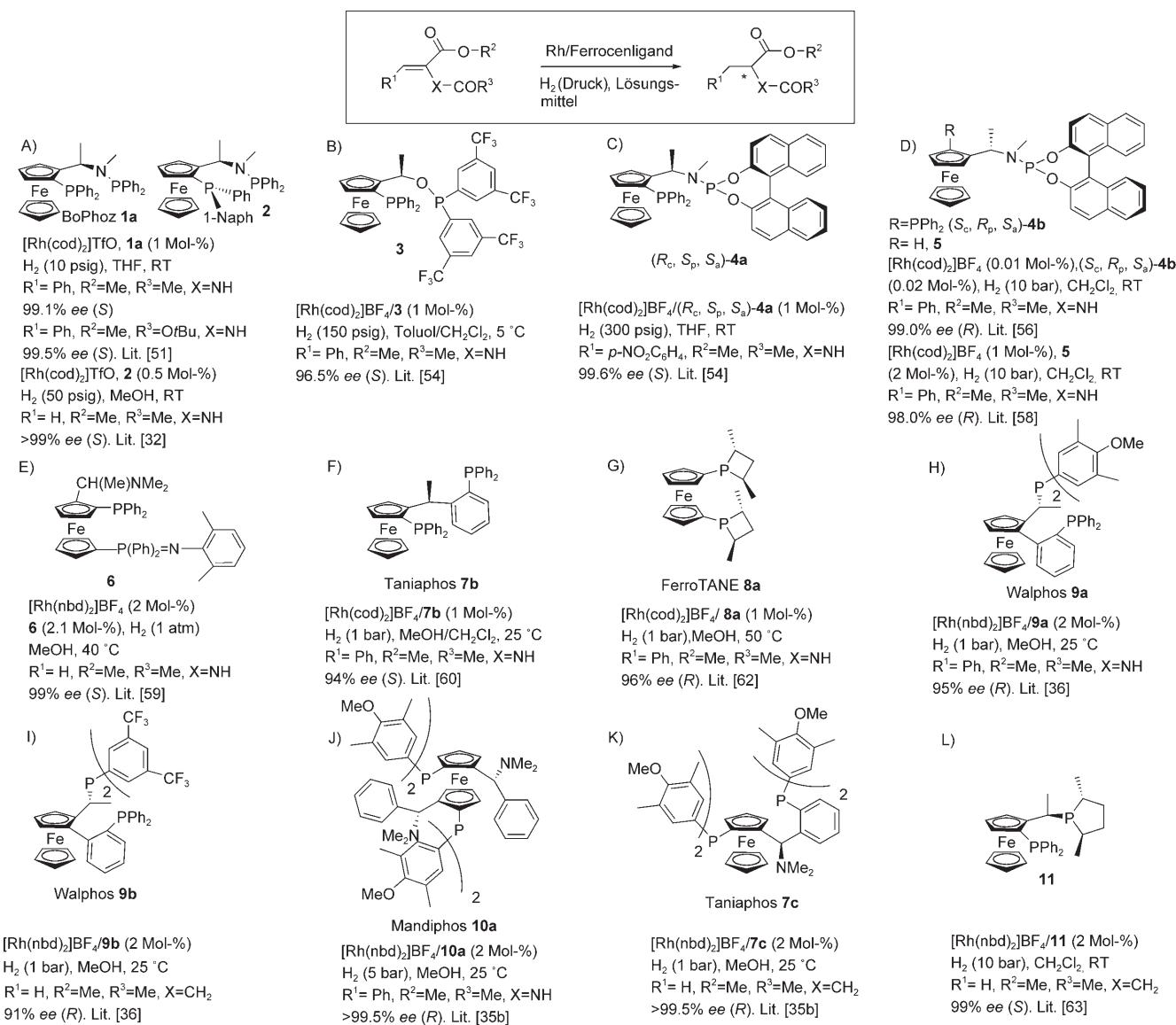
Seit den ersten Studien in den späten 60er und frühen 70er Jahren hat sich die homogene asymmetrische Hydrierung von C=C- und C=O-Bindungen zum meistuntersuchten Prozess in der asymmetrischen Katalyse und zur bevorzugten katalytischen Methode für die industrielle Synthese von chiralen Verbindungen entwickelt.<sup>[2,49]</sup> Im hier berücksichtigten Zeitraum (Januar 2003 bis Mai 2006) wurde eine große Zahl neuer Ferrocenliganden erfolgreich in asymmetrischen Hydrierungen getestet, was deutlich zeigt, dass diese Ligandenklasse für diese Art von chemischen Transformationen ganz besonders gut geeignet ist.

#### 3.1. Hydrierung von Alkenen

##### 3.1.1. Hydrierung von Dehydro- $\alpha$ -aminoäuren, Itaconsäure-Derivaten und verwandten Verbindungen

Wegen der Schlüsselfunktion der  $\alpha$ -Aminoäuren in der Biologie gehört die Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Dehydro- $\alpha$ -aminoäuren und verwandten difunktionellen Substraten wie Itaconsäure-Derivaten zu der am häufigsten eingesetzten Reaktion beim Screening neuer chiraler Liganden für die asymmetrische Katalyse.<sup>[50]</sup> In Schema 4 ist eine Auswahl neuerer Beiträge mit Beteiligung von Ferrocenliganden zusammengestellt.

Basierend auf der Ugi-Methode entwickelten Boaz und Mitarbeiter 2002 die erste Familie von zweizähnigen Phosphanaminophosphanliganden für die asymmetrische Katalyse.<sup>[33]</sup> Diese leicht zugänglichen und luftstabilen Verbindungen – bezeichnet als BoPhoz-Liganden (**1**) – liefern her-



**Schema 4.** Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Dehydro- $\alpha$ -aminoäuren und Itaconsäure-Derivaten. 10 psig = 0.689 bar; cod = Cyclooctadien; nbd = Norbornadien.

ausragende Enantioselektivitäten (> 95 % ee) und hohe Aktivitäten (Substrat/Katalysator-Verhältnis (S/C) von bis zu 10000) in der asymmetrischen Hydrierung verschiedener (*Z*)-Dehydroaminoäuren mit beliebiger Stickstoffschutzgruppe (Ac, Bz, Cbz oder Boc) (Schema 4A).<sup>[51]</sup> Ähnliche Enantioselektivitäten (bis zu 99.8 % ee) und katalytische Aktivitäten wurden bei der Hydrierung von Itaconat-Derivaten erzielt. Eine vergleichende Studie der Hydrierung von Methyl-2-acetamidocinnamat bewies, dass der BoPhoz-Ligand **1a** etablierten Liganden wie Chiraphos, Dipamp oder Josiphos überlegen ist. **1a** wurde auch zur Synthese einiger nichtnatürlicher  $\alpha$ -Aminosäuren wie Cyclopropylalanin<sup>[52]</sup> (bis zu 98 % ee im Hydrierungsschritt) und 2-Naphthylalanin eingesetzt.<sup>[53]</sup> In letzterem Fall wurde die Hydrierung im Multikilogrund-Maßstab mit einem S/C-Verhältnis von 200 ausgeführt und verlief mit 97 % ee.

Chen und Mitarbeiter entwickelten einen effizienten stereoselektiven Ansatz für die Synthese von BoPhoz-Liganden mit stereogenem Phosphoratom.<sup>[32]</sup> Die Methode beruht auf der *ortho*-Lithierung des Ugi-Amins mit einem Dichlorphosphan und der anschließenden Reaktion mit einem Organolithium- oder Grignard-Reagens. Erste Vergleichsstudien zeigen eine verbesserte Enantioselektivität, wenn das stereogene P-Atom mit der Planarchiralität und dem stereogenen Kohlenstoffzentrum kooperativ zusammenwirkt. Zum Beispiel führte der Ligand **2** zu höheren Aktivitäten und Enantioselektivitäten als der entsprechende BoPhoz-Ligand **1a** (Schema 4A).

Mehrere Phosphanphosphinit-, Phosphanphosphit- und Phosphanphoramiditliganden mit der typischen, vom Ugi-Amin abgeleiteten Ferrocenylethylstruktur wurden von Chan und Mitarbeitern entwickelt.<sup>[54]</sup> Der Phosphinitligand **3**, der einen 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Substituenten trägt, und der von (*S*)-Binol abgeleitete Phosphanphoramiditligand (*R<sub>c</sub>S<sub>p</sub>S<sub>a</sub>*)-**4** lieferten die besten Ergebnisse in der Hydrierung von Dehydro- $\alpha$ -aminoäuren (bis zu 99.6 % ee) (Schema 4B und C). Die gleiche Arbeitsgruppe stellte auch einige Phosphanaminophosphanferrocenliganden her (z. B. den BoPhoz-Liganden **1b**), die sehr wirksam in der Hydrierung von  $\alpha$ -Arylenamiden sind (Schema 5).<sup>[55]</sup>

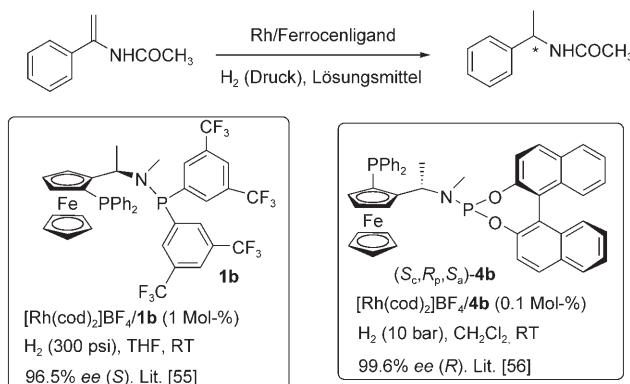
Unabhängig davon berichteten Zheng und Mitarbeiter über den gleichen Typ von gemischten Phosphanphosphor-

amidit-Binol-Liganden, z. B. (*S<sub>c</sub>R<sub>p</sub>S<sub>a</sub>*)-**4b**, mit drei stereogenen Elementen (Zentro- (c) + Planar- (p) + Axialchiralität (a)). Ausgehend vom *S*-konfigurierten Ugi-Amin wurden die vier Diastereomere dieser Liganden hergestellt und in einer Testreaktion verglichen. Es wurde eindrucksvoll nachgewiesen, dass die Axialchiralität der Binaphthylgruppe den entscheidenden Beitrag für die asymmetrische Induktion liefert. In Gegenwart von 1 Mol-% des Liganden (*S<sub>c</sub>R<sub>p</sub>S<sub>a</sub>*)-**4b** wurden sehr hohe Enantioselektivitäten in der Rh-katalysierten Hydrierung von Dimethylitaconat (bis zu 99.9 % ee), Methyl-(*Z*)- $\alpha$ -acetamidocinnamat (bis zu 99.9 % ee, Schema 4D) und  $\alpha$ -Arylacetylenamiden (bis zu 99.6 % ee, Schema 5) erzielt. Dieses Katalysatorsystem ist nur gering lösungsmittelabhängig und hoch reaktiv; selbst bei sehr niedrigen Katalysatorbeladungen (bis S/C = 10000) nimmt die Enantioselektivität nur geringfügig ab.<sup>[56]</sup> Sehr ähnliche Katalysatorleistungen wurden später für das analoge H<sub>8</sub>-Binol-Phosphanphoramidit beschrieben.<sup>[57]</sup> In einer anderen Studie wurde nachgewiesen, dass verwandte einzähnige Phosphanamidite **5**, denen die Phosphangruppe am Ferrocengerüst fehlt, ebenfalls sehr hohe Enantioselektivitäten in der katalytischen Hydrierung von Enamiden und Dehydro- $\alpha$ -aminoäureestern ergeben.<sup>[58]</sup> Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei dieser Klasse von Binol-Phosphanamidit-Liganden weder die Planarchiralität noch die zweizähnige Koordination wesentliche Voraussetzungen für eine starke asymmetrische Induktion sind.

Über die ersten Beispiele chiraler Iminophosphoranylferrocene als Liganden für die asymmetrische Katalyse wurde kürzlich ebenfalls berichtet. So lieferte der Ligand **6**, der durch Reaktion von (*R,S*)-bppfa mit Arylaziden leicht zugänglich ist, hohe Enantioselektivitäten in der Hydrierung von Methyl-2-acetamidocinnamat und Methyl-2-acetamidoacrylat (bis zu 99 % ee) (Schema 4E). Mit verwandten Iminophosphoranylliganden wurden auch in der Hydrierung von (*E*)-2-Methylizimtsäure hohe Enantioselektivitäten erzielt. Die Isolierung und Strukturanalyse eines P,N-koordinierten Rhodiumkomplexes des Liganden **6** zeigte auf, dass die Iminophosphoranylgruppe anscheinend nicht an der Koordination mit dem Metall beteiligt ist.<sup>[59]</sup>

Knochel und Mitarbeiter beschrieben kürzlich verbesserte Verfahren zur Synthese einer neuen Generation von Taniaphos-Liganden (1,5-Diphosphanferrocenen).<sup>[9,35a,43,60]</sup> Diese Liganden tragen anstelle der Me<sub>2</sub>N-Gruppe der ursprünglichen Taniaphos-Liganden einen Kohlenstoff- oder Sauerstoffsubstituenten an der stereogenen benzylischen Position. Die besten Ergebnisse in der Hydrierung von Dimethylitaconat (96 % ee) und Methyl-2-acetamidoacrylat (94 % ee) erzielte der methylsubstituierte Ligand **7b** (Schema 4F).<sup>[60]</sup> Marinetti und Mitarbeiter isolierten einige Rhodium- und Ruthenium-Komplexe der *C*<sub>2</sub>-symmetrischen FerroTANE-Liganden **8** (1,1'-Bis(phosphetano)ferrocene),<sup>[61]</sup> die für asymmetrische Hydrierungen interessant sind. In Gegenwart von 1 Mol-% des vorab gebildeten Komplexes aus Me,Me-FerroTANE **8a** und Rh wurde eine hohe Enantioselektivität (bis zu 96 % ee) bei der Hydrierung von Methyl- $\alpha$ -acetamidocinnamat erzielt (Schema 4G).<sup>[62]</sup>

Mehrere der neuartigen und einfach modulierbaren 1,5-Diphosphanliganden der Walphos-Familie wurden in Rh- und



Schema 5. Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Enamiden.

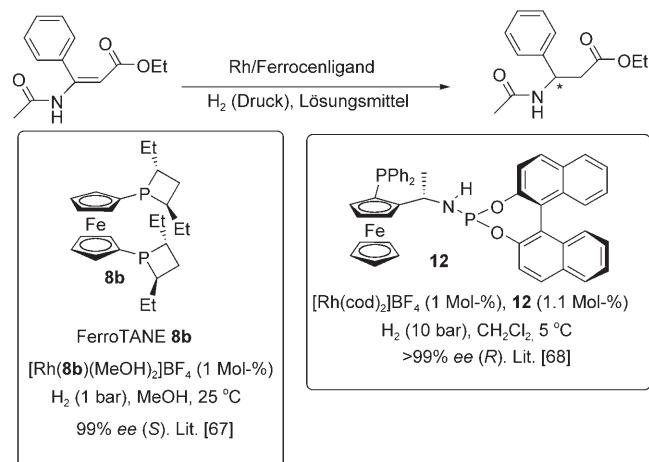
Ru-katalysierten Hydrierungen von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäuren bzw. Carbonylverbindungen getestet. Eine vergleichende Studie von sechs Walphos-Liganden (**9**) ergab, dass der Substituent am Phosphoratom einen sehr wichtigen Einfluss auf die Enantioselektivität hat.<sup>[36]</sup> In der Hydrierung von Methyl- $\alpha$ -acetamidocinnamat (95 % ee) war der Ligand **9a** am wirksamsten, während in der Hydrierung von Dimethylitaconat (91 % ee) und (*E*)-2-Methylzimtsäure (82 % ee) der Ligand **9b** die besten Ergebnisse erzielte (Schema 4H und I). Die gleiche Forschungsgruppe bei Solvias untersuchte in einer ausführlichen Testreihe die katalytischen Eigenschaften von acht Mandyphos- (**10**) und drei Taniaphos-Liganden (**7**) in Rh-, Ru- und Ir-katalysierten Hydrierungen von Olefinen, Ketonen und Iminen (20 Testreaktionen). Interessanterweise erzielten Liganden mit relativ elektronenreichen aromatischen Substituenten am Phosphoratom fast immer die besten Enantioselektivitäten. Allgemein zeigten die meisten Liganden gute bis exzellente Enantioselektivitäten in der Rh-katalysierten Hydrierung von Methyl-2-acetamidocinnamat. Die besten Ergebnisse lieferte der Mandyphos-Ligand **10a** (bis zu >99.5 % ee und S/C = 20000) (Schema 4J), während der Taniaphos-Ligand **7c** besonders wirksam in der Hydrierung von Dimethylitaconat war (Schema 4K).<sup>[35b]</sup> Neben anderen kürzlich eingeführten Liganden wurde der Josiphos-Ferrocenligand **11** mit einer (*R,R*)-2,5-Dimethylphospholangruppe am stereogenen Kohlenstoffatom mit Erfolg in der asymmetrischen Hydrierung von Dimethylitaconat eingesetzt (>99 % ee) und erwies sich dabei als weitaus wirksamer als ein verwandter, auf der planar-chiralen Arylchromtricarbonylstruktur basierender Ligand (Schema 4L).<sup>[63]</sup>

Bei der Suche nach verbesserten Reaktionsbedingungen für Rh-katalysierte Hydrierungen wurden mehrere Ferrocenliganden (Taniaphos, Josiphos, Walphos und Mandiphos) in ionischen Flüssigkeiten oder Mischungen aus ionischen Flüssigkeiten und Lösungsmitteln als Reaktionsmedium untersucht. In vielen Fällen führte eine Kombination aus ionischer Flüssigkeit und Wasser zu besseren Katalysatorleistungen als in konventionellen organischen Lösungsmitteln. Außerdem war eine bessere Katalysatorabtrennung möglich. Sehr hohe Enantioselektivitäten (bis zu >99 % ee) wurden bei der Hydrierung von Methyl- $\alpha$ -acetamidoacrylat erhalten.<sup>[64]</sup> Als eine weitere Strategie zur verbesserten Katalysatorrückgewinnung wurde kürzlich über die Immobilisierung eines Rhodiumkomplexes des klassischen Josiphos-Liganden in den Poren des mesoporösen Materials MCM-41 berichtet. Bezuglich der chemischen Ausbeuten und Enantioselektivitäten in der Hydrierung von Dimethylitaconat (S/C = 500) wurden ähnliche Ergebnisse wie mit dem homogenen Katalysator erzielt (94 % gegenüber 96 % ee), dabei lässt sich der heterogene Katalysator einfach zurückgewinnen und kann ohne nennenswerten Aktivitätsverlust mehrfach wiederverwendet werden.<sup>[65]</sup> Die Heterogenisierung eines Rhodiumkomplexes des Ferrocenylphosphanoazolinliganden Dipof auf mesoporösem Siliciumdioxid wurde ebenfalls beschrieben, wobei dieses Katalysatorsystem 94 % ee in der Hydrierung von (*E*)- $\alpha$ -Phenylzimtsäure lieferte.<sup>[66]</sup>

### 3.1.2. Hydrierung von Dehydro- $\beta$ -aminosäuren und Derivaten

Enantiomerenreine  $\beta$ -Aminosäuren und ihre Derivate sind Bestandteile von synthetischen Peptiden mit interessanten biologischen Eigenschaften. Die asymmetrische Hydrierung von  $\beta$ -Dehydroaminosäuren ist eine der effizientesten Methoden zur Synthese von enantiomerenangereichten  $\beta$ -Aminosäuren – obgleich diese Reaktion sehr viel weniger untersucht wurde als die Hydrierung von  $\alpha$ -Dehydroaminosäuren.

Zu den aktuellsten Untersuchungen, in denen Ferrocenliganden zum Einsatz kamen, gehört eine Studie von Heller und Mitarbeitern aus dem Jahr 2003, die über die Rh-katalysierte Hydrierung von  $\beta$ -Alkyl- und  $\beta$ -Aryldehydroaminosäureestern mit kommerziell erhältlichem Et,Et-FerroTANE berichteten (Schema 6, Ligand **8b**). Sehr hohe Enantiose-

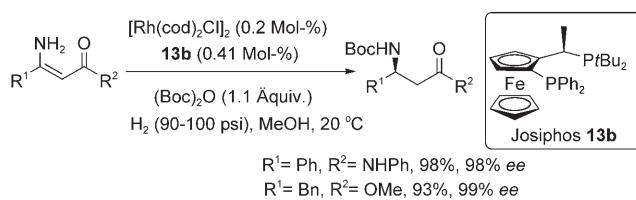


**Schema 6.** Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten (*E*)- $\beta$ -Acylaminosäureestern.

lektivitäten (bis zu >99 % ee) wurden in der Hydrierung des *E*-Isomers erzielt, während die Reduktion des *Z*-Diastereomers mit niedrigen Enantioselektivitäten verlief.<sup>[67]</sup> In einer vergleichenden Studie wurde ermittelt, dass der FerroTANE-Ligand **8b** effizienter und aktiver ist als klassische Liganden wie Dipamp, Diop oder DuPhos. Die Gründe für diese hohe Aktivität sind bislang unklar, interessanterweise stellte man aber fest, dass der P-Rh-P-Bisswinkel in einem isolierten Rh-FerroTANE-Komplex (98.3°) größer ist als der durchschnittliche Winkel in DuPhos-Liganden (84.8 ± 0.5°).

Zeng und Mitarbeiter untersuchten kürzlich die gleiche Hydrierungsreaktion unter Verwendung des neuen Ferrocenylphosphanphosphorimid-Binol-Liganden **12** mit (*S<sub>c</sub>,R<sub>p</sub>,S<sub>a</sub>*)-Konfiguration. Bei dieser Optimierungsstudie zeigte sich, dass die Gegenwart der NH-Gruppe anstelle der NMe-Gruppe entscheidend für eine hohe Enantioselektivität ist (Schema 6). Bemerkenswerterweise konnten sowohl *E*- (bis zu >99 % ee) als auch *Z*-Isomere (bis zu 93 % ee) mit hohen Enantioselektivitäten hydriert werden. In einigen Fällen wurden hohe Umsatzzahlen (bis zu S/C = 5000) beobachtet.<sup>[68]</sup>

Eine wichtige Einschränkung der gegenwärtigen Methoden für die asymmetrische Hydrierung von  $\beta$ -Dehydroaminoäuren besteht darin, dass das Stickstoffatom eine Acyl-Schutzgruppe benötigt (gewöhnlich Acetyl), vermutlich um die Chelatisierung des Rh-Atoms zu unterstützen. Ein verbessertes Verfahren wurde kürzlich von einer Forschungsgruppe bei Merck entwickelt, die über eine hoch enantioselektive Hydrierung von ungeschützten  $\beta$ -Enaminestern und -amiden berichtete.<sup>[69]</sup> Von mehreren kommerziell erhältlichen chiralen Liganden lieferte der Josiphos-Ligand **13b** die besten Ergebnisse bezüglich Umsatz und Enantioselektivität (bis zu 96.1 % ee in der Hydrierung von Enaminestern und bis zu 97.1 % ee in der Hydrierung von Enaminamiden). Es wurde vermutet, dass die Reaktion über ein Imin-Tautomer verläuft und damit mechanistisch analog zur Hydrierung von  $\beta$ -Ketoestern ist. Die Methode wurde weiter verbessert, indem die Hydrierung in Gegenwart von  $\text{Boc}_2\text{O}$  (und Methanol als Lösungsmittel) ausgeführt wurde. Auf diese Weise konnte erstens die reaktionshemmende Wirkung des Aminprodukts und zweitens die Unverträglichkeit der  $\beta$ -Aminoester mit funktionellen Gruppen umgangen werden. Unter diesen Bedingungen wurden die entsprechenden  $\text{Boc}_2\text{O}$ -Carbamate in guten Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten isoliert (91–99 % ee; Schema 7).<sup>[70]</sup> Diese Strategie wurde zur Synthese von Derivaten des  $\beta$ -Homophenylalanins angewendet, die möglicherweise zur Behandlung von Diabetes II genutzt werden können.<sup>[71]</sup>

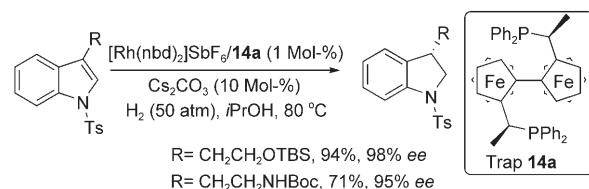


**Schema 7.** Josiphos/Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von ungeschützten Enaminen; Boc = Butoxycarbonyl.

### 3.1.3. Hydrierung von heteroaromatischen Verbindungen

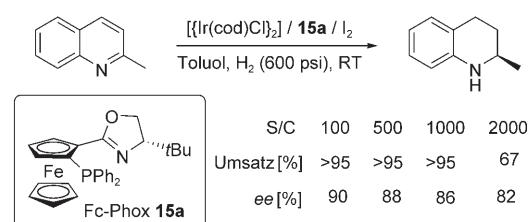
Die asymmetrische Hydrierung von heteroaromatischen Verbindungen ist ein wichtiges Gebiet, das verstärkt an Aufmerksamkeit gewinnt. Kuwano und Ito beschrieben im Jahr 2000 die ersten Beispiele für enantioselektive Hydrierungen von Indolderivaten (*N*-Acyl-2-substituierten Indolen). Das aus  $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{SbF}_6$  als Metallquelle und dem als *trans*-P,P-Chelatbildner wirkenden Bisferrocenliganden **14a** (Ph-Trap) gebildete Katalysatorsystem ergab Indoline mit bis zu 95 % ee.<sup>[72]</sup> In einer weiteren Studie wurde dieses Syntheseprotokoll erfolgreich auf die asymmetrische Hydrierung von *N*-Sulfonyl-3-substituierten Indolen (insbesondere *N*-Tosyldolen) übertragen. Die Indoline wurden mit 95–98 % ee erhalten (Schema 8).<sup>[73]</sup> Diese Methode wurde auch zur Herstellung eines Schlüsselintermediats in der Synthese des Tumortherapeutikums (+)-CC-1065 angewendet.

Ebenfalls in einer neueren Studie untersuchten Zhou und Mitarbeiter die Ir-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 2-substituierten und 2,6-disubstituierten Chinolinen mit



**Schema 8.** Trap/Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 3-substituierten Indolen; Ts = 4-Toluolsulfonyl.

Ferrocenyloxazolinylphosphanen (Fc-Phox, **15**) als P,N-Liganden. Die Hydrierung von 2-Methylchinolin wurde als Modellreaktion zur Optimierung der Ligandenstruktur genutzt. Am wirksamsten erwies sich der mit einer *tert*-Butylgruppe substituierte Ligand **15a** (90 % ee, Schema 9). Das



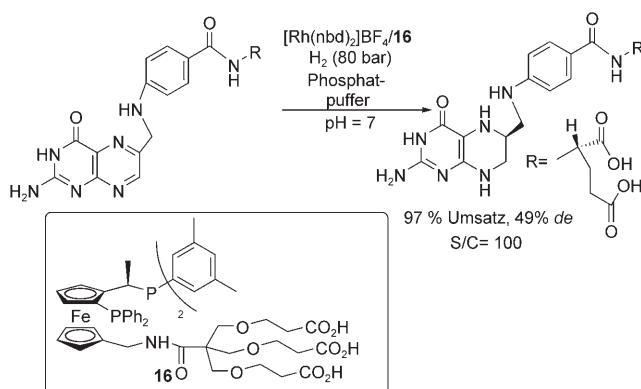
**Schema 9.** Fc-Phox/Ir-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 2-Methylchinolin.

Katalysatorsystem  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\mathbf{15a}/\text{I}_2$  wurde bei unterschiedlichen S/C-Verhältnissen von 100 bis 2000 getestet, wobei die Enantioselektivitäten bei niedrigeren Katalysatorbeladungen leicht sanken.<sup>[74]</sup> Es wurde außerdem untersucht, welche Rolle jeweils die Planar- und Zentrochiralität des P,N-Liganden spielt, und es wurde gefunden, dass das stereogene Zentrum der Oxazolingruppe den entscheidenden Einfluss auf die Enantioselektivität des Prozesses ausübt. In diesem Zusammenhang wurde auch über die Ir-Xyliphos-katalysierte enantioselektive Hydrierung von Trimethylindolin in einer Reihe von ionischen Lösungsmitteln berichtet (bis zu 86 % ee).<sup>[75]</sup>

Für Anwendungen in der medizinischen Chemie entwickelte eine Forschungsgruppe bei Solvias mehrere wasserlösliche chirale Diphosphanliganden für die Rhodium- und Iridium-katalysierte Hydrierung von Folsäure zu L-Tetrahydrofolsäure, die ein wichtiger Cofaktor bei einigen enzymatischen Reaktionen ist.<sup>[76]</sup> Mit dem Josiphos-Liganden **16** wurden Diastereoselektivitäten von bis zu 49 % erzielt (Schema 10). Trotz der guten katalytischen Aktivität mit Umsatzzahlen von bis zu  $334 \text{ h}^{-1}$  ist die Diastereoselektivität für industrielle Anwendungen noch zu niedrig.

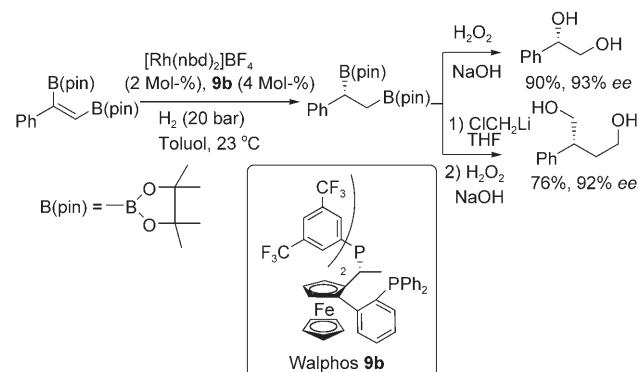
### 3.1.4. Andere asymmetrische Hydrierungen und Anwendungen in der Synthese

Wegen ihres atomökonomischen Charakters bieten sich Hydrierungsreaktionen von vinylischen metallhaltigen Substraten als gute Methode zur Erzeugung von stereogenen Kohlenstoff-Metall-Bindungen an. In diesem noch relativ unerforschten Gebiet beschrieben Morken und Mitarbeiter



Schema 10. Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von Folsäure.

die hoch enantioselektive Hydrierung von vinylischen 1,2-Bis(boronaten) (die leicht durch Pt-katalysierte Diborierung von terminalen Alkinen zugänglich sind) zu enantiomerengereicherten Alkyl-1,2-bis(boronaten), die sich durch weitere Oxidation mit  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$  in chirale 1,2-Diole oder durch Reaktion mit Chlormethylolithium und dann  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$  in 1,4-Diole überführen lassen (Schema 11).<sup>[77]</sup> In Tests

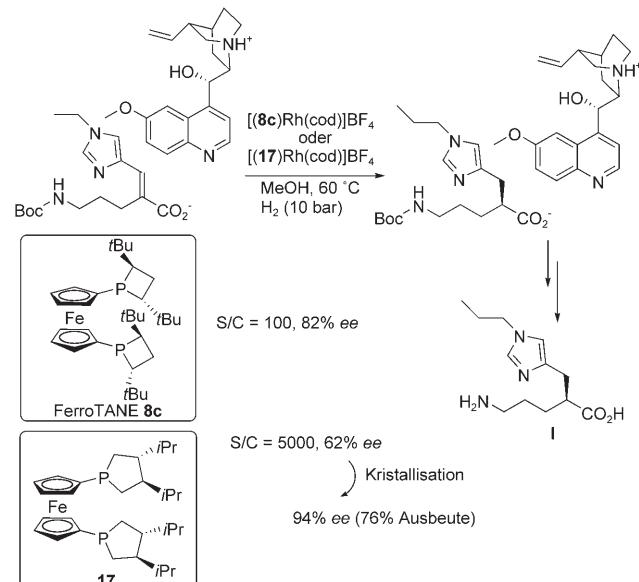


Schema 11. Walphos/Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von vinylischen 1,2-Bis(boronaten).

mehrerer kommerziell erhältlicher Liganden (Binap, Phanephos, BoPhoz und Walphos) lieferte der Walphos-Ligand **9b**, der einen Bis-(3,5-trifluormethyl)phenyl-Substituenten an dem am stereogenen Kohlenstoff gebundenen Phosphor trägt, die besten Ergebnisse. Die Stereoselektivität der Reaktion hing stark vom Verhältnis Rh zu Ligand ab. Optimale Ergebnisse wurden mit 2 Mol-% [ $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$ ] und 4 Mol-% Ligand erzielt. Mehrere 1,2-Diole wurden mit 77–93% ee nach oxidativer Aufarbeitung isoliert. In einer Folgestudie wurde die Methode auch zur Hydrierung von prochiralen Vinylmonoboronen angewendet.<sup>[78]</sup> Erneut war der Walphos-Ligand **9b** sehr wirksam und lieferte sekundäre Organoborate, die durch Hydroborierung der Alkene nicht leicht zugänglich sind.

Eine Forschungsgruppe bei Chirotech Technology und Pfizer entwickelte eine robuste Methode zur Synthese der Imidazol- $\delta$ -aminosäure **I**, die ein wirksamer Inhibitor der Thrombinfibrinolyse ist. Der Schlüsselschritt ist die Rh-ka-

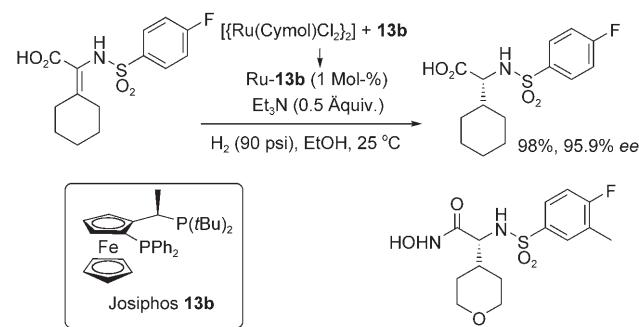
talierte Hydrierung des enantiomerenreinen Chinidinsalzes des *N*-Boc-Derivats von **I** (Schema 12). Die höchste Enantioselektivität wurde mit dem Rh-Komplex des *t*Bu,*t*Bu-FerroTANE-Liganden **8c** beobachtet (82% ee, S/C = 100), al-



Schema 12. Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung des enantiomerenreinen Chinidinsalzes einer  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäure.

lerdings zeigte das 1,1'-Bispopholanoferrocen **17** eine weitaus höhere Aktivität, die eine Katalysatorbeladung von nur 0.02 Mol-% zuließ (S/C = 5000).<sup>[79]</sup> Durch Umkristallisation aus Essigsäureethylester konnte der ee-Wert von 62% auf 94% gesteigert werden. Dieses Verfahren ließ sich zur Herstellung von Kilogramm-Mengen des Produkts einsetzen. Die gleiche Forschungsgruppe berichtete über eine kurze enantioselektive Synthese des krampflösenden Wirkstoffs Pregabatin [(*S*)-3-Aminomethyl-5-methylhexansäure] durch Hydrierung der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrilvorstufe.<sup>[80]</sup>

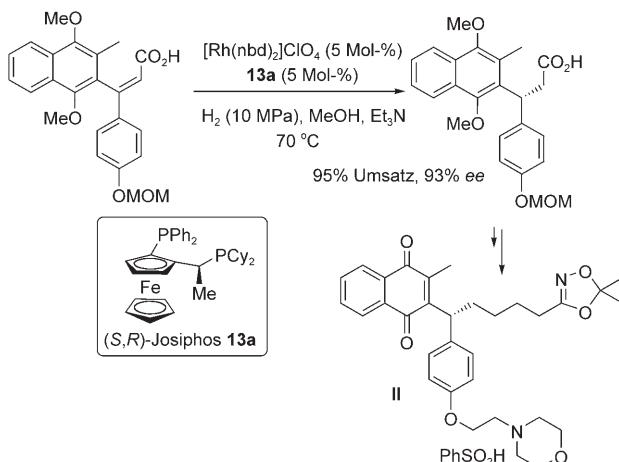
In einer Studie zur Synthese eines vielversprechenden Sulfonamidinhibitors des Letalfaktors von *Bacillus anthracis* (Anthrax LFI) entwickelte eine Forschungsgruppe bei Merck eine hoch enantioselektive Ru-katalysierte Hydrierung von *N*-sulfonylierten  $\alpha$ -Dehydroaminosäuren (Schema 13).<sup>[81]</sup> In



Schema 13. Josiphos/Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von *N*-Sulfonyl- $\alpha$ -dehydroaminosäuren.

ausführlichen Tests wurde der Josiphos-Ligand **13b** als wirksamer Ligand identifiziert, der im Komplex mit Ru eine breite Skala von Substraten mit hohen Enantioselektivitäten (bis zu 99.1% *ee*) reduzierte. Dies scheinen die ersten Beispiele für Ru-katalysierte asymmetrische Hydrierungen von tetrasubstituierten  $\alpha$ -Dehydroaminoäuren zu sein.

In einem weiteren Beispiel aus dem industriellen Bereich untersuchte eine Forschungsgruppe bei Takeda Chemical Industries die Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung einer  $\beta,\beta$ -Diaryl-substituierten  $\alpha,\beta$ -ungestättigten Carbonsäure (Schema 14).<sup>[82]</sup> In Tests mehrerer Liganden zeigte der

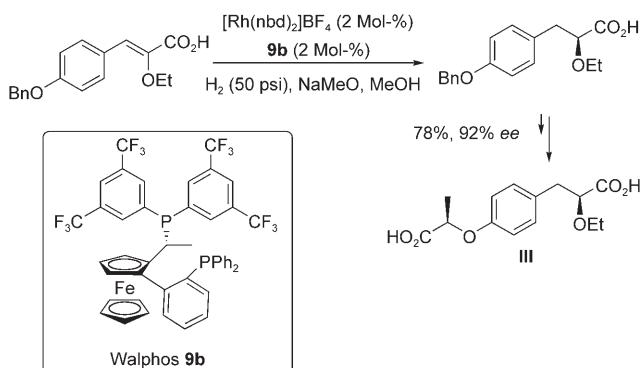


**Schema 14.** Josiphos/Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung einer  $\beta,\beta$ -Diaryl-substituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäure; MOM = Methoxymethyl.

Josiphos-Ligand **13a** die höchsten Enantioselektivitäten und lieferte die entsprechende substituierte Propionsäure mit 93% *ee*, wenn auch eine hohe Katalysatorbeladung erforderlich war (5 Mol-%). Dieses Produkt ist ein Schlüsselintermediat in der Synthese des Naphthochinons **II**, eines möglichen Wirkstoffs gegen neurodegenerative Erkrankungen.

Eine Forschungsgruppe bei Lilly setzte als Schlüsselschritt bei der Synthese des PPAR-Agonisten **III** (PPAR = peroxisomproliferatoraktivierter Rezeptor) eine Rh-katalysierte Hydrierung eines (*Z*)-2-Ethoxyzimtsäurederivats ein (Schema 15).<sup>[83]</sup> In Hydrierungstests mit über 250 Reaktionsbedingungen mit Ruthenium- und Rhodiumkatalysatoren von Binap-, DuPhos-, Phanephos-, Josiphos- und FerroTANE-Liganden zeigte sich der Walphos-Ligand **9b** als optimale Wahl. Nach weiteren Optimierungen des Lösungsmittels (MeOH) und der Additive (NaMeO) lieferte der Rh-Walphos-Katalysator das gewünschte Produkt mit 92% *ee* (Schema 15). Ohne das Additiv NaMeO war die Ausbeute deutlich niedriger, was vermuten lässt, dass die Gegenwart des Carboxylats entscheidend für den erfolgreichen Verlauf der Reaktion ist.

Eine Forschungsgruppe bei Dow Chemical berichtete über eine effiziente Methode zur Synthese der optisch aktiven 2-Methylsuccinamidsäure – eines wichtigen Bausteins für die Synthese einer Reihe biologisch aktiver Verbindungen – durch Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 2-Me-



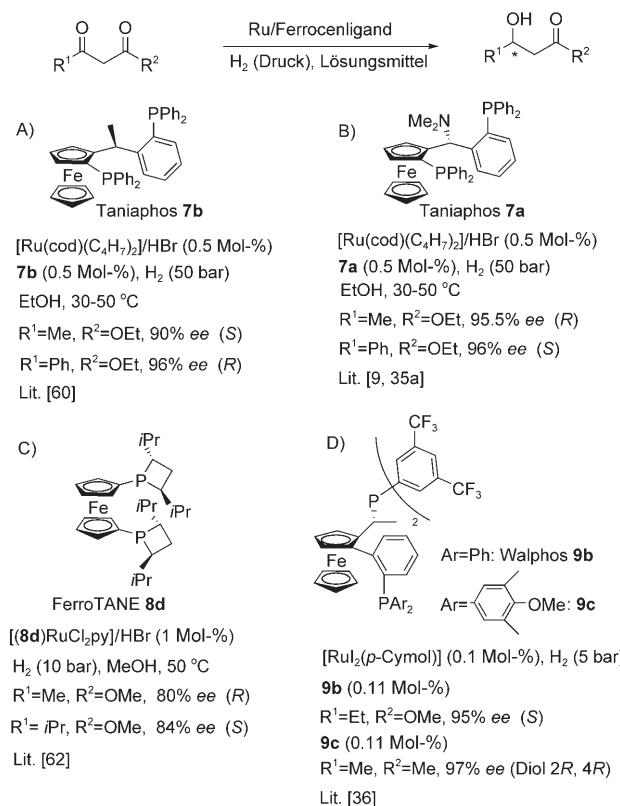
**Schema 15.** Walphos-Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung eines Zimtsäurederivats.

thylensuccinamidsäure. FerroTANE-Liganden erwiesen sich zwar als vielversprechend und lieferten hohe Enantioselektivitäten (bis zu 93% *ee* bei S/C = 100), allerdings war von den getesteten Liganden nur Et-DuPhos in der Lage, auch bei niedrigeren Katalysatorbeladungen ein hohes Enantioselektivitätsniveau aufrechtzuerhalten (94% *ee* bei S/C = 1000).<sup>[84]</sup>

## 3.2. Hydrierung von Ketonen

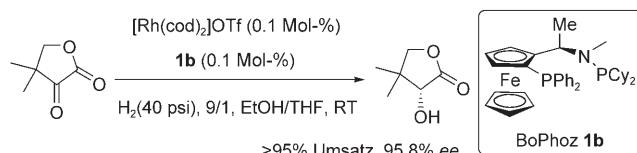
Die Ru-katalysierte Hydrierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen ist eine Standardtestreaktion bei der Suche nach neuen Liganden für die asymmetrische Hydrierung von Ketonen. Seit ersten Studien durch Knochel und Mitarbeiter 1999 haben sich die Taniaphos-Liganden (**7**) vielfach in der asymmetrischen Hydrierung von  $\beta$ -Ketoestern bewährt.<sup>[9,35a,43]</sup> Auch einige neue Taniaphos-Liganden wurden seither entwickelt, die sich als ausgesprochen nützlich erwiesen haben. Zum Beispiel führte der methylsubstituierte Ligand **7b** zu 96% *ee* in der Hydrierung von Ethylbenzoylacetat (Schema 16 A). Eine deutlich geringere Enantioselektivität (90% *ee*) wurde mit dem sterisch anspruchslosen Ethylacetylacetat beobachtet.<sup>[60]</sup> Bei den Taniaphos-Liganden der ersten Generation (siehe den  $\text{Me}_2\text{N}$ -substituierten Liganden **7a** in Schema 16 B) trat dieser Effekt nicht auf. Auch bei der Hydrierung von 1,3-Diketonen wurden hohe Enantioselektivitäten beobachtet.<sup>[9,35a]</sup>

Mittlere Stereoselektivitäten wurden mit den Ruthenium-Komplexen der 1,1'-disubstituierten FerroTANE-Liganden **8** erzielt. Das Isopropyllderivat **8d** ergab die besten Ergebnisse (bis zu 84% *ee*; Schema 16 C).<sup>[62]</sup> Auch die 1,5-Diphosphanyl-Liganden der Walphos-Klasse (**9**) führten zu hohen Aktivitäten und Enantioselektivitäten in der Ru-katalysierten Hydrierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen. In Tests mehrerer Walphos-Liganden ergab der Ligand **9c**, der ein elektronenreiches Phosphor an der Phenylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Ferrocengerüst und einen elektronenziehenden Phosphansubstituenten am stereogenen Kohlenstoffatom trägt, die besten Enantioselektivitäten in der Hydrierung von Methylpropanoylacetat (95% *ee*, S/C = 1000). Zu den höchsten Enantioselektivitäten in der Hydrierung von 2,4-Pentanondion führte dagegen der verwandte Ligand **9b** (97% *ee*; Schema 16 D).<sup>[36]</sup>



**Schema 16.** Ru-katalysierte asymmetrische Hydrierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen.

Andererseits zeigten Boaz und Mitarbeiter, dass der BoPhoz-Ligand (**1**) sehr effizient in der Rh-katalysierten Hydrierung von  $\alpha$ -Ketoestern ist (Schema 17). Die Enantio-

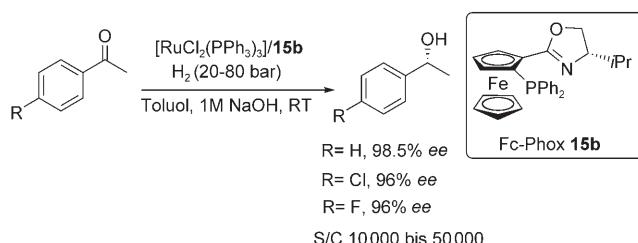


**Schema 17.** BoPhoz/Rh-katalysierte Hydrierung von  $\alpha$ -Ketoestern.

selektivität der Reaktion hängt stark vom Lösungsmittel ab, wobei EtOAc und THF die besten Ergebnisse lieferten. Mit dem optimierten Liganden **1b** wurden zahlreiche acyclische und cyclische  $\alpha$ -Ketoester bei relativ niedrigen Katalysatorbeladungen ( $S/C = 1000$ ) mit 88–97% ee hydriert.<sup>[51a]</sup> Die gleichen Liganden wurden in einer späteren Studie auch in der Ru-katalysierten Hydrierung von  $\beta$ -Ketoestern und Hydroxyketonen eingesetzt.<sup>[85]</sup>

Einfache Ketone sind schwieriger zu hydrieren als Dicarbonylverbindungen. Eine Forschungsgruppe bei Solvias berichtete in einer neueren Studie, dass *in situ* aus  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  und leicht zugänglichen Fc-Phox-Liganden (**15**) erzeugte Komplexe äußerst effiziente Katalysatoren für die Hydrierung von Arylketonen mit bemerkenswerten Enantioselektivitäten (bis zu 99% ee) und ausgezeichneten S/C-Verhältnissen sind (10000–50000).<sup>[86]</sup> Interessanterweise

hängt die Aktivität des Ru-Katalysators weder vom Substituenten am Oxazolin (z. B. *t*Bu, Ph oder *i*Pr) noch von der Art der Phosphangruppe in nennenwerter Weise ab. Mit den meisten Fc-Phox-Liganden und Substraten wurden Enantioselektivitäten über 90% ee, in vielen Fällen sogar über 95% ee erzielt (Schema 18). Das Katalysatorsystem toleriert



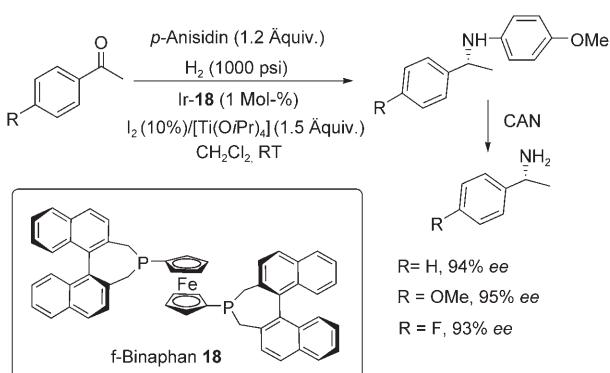
**Schema 18.** Fc-Phox/Ru-katalysierte Hydrierung von Arylketonen.

hohe Substratkonzentrationen und wurde in einer Pilotanlage zur Hydrierung von 3,5-Bis(trifluormethyl)acetophenon (140 kg Substrat, 96% ee) eingesetzt. Wie es scheint, ist dies der erste industrielle katalytische Prozess mit einem Ferrocenyloxazolinliganden. Eine Forschungsgruppe bei Merck verwendete ebenfalls Fc-Phox-Liganden in der enantioselektiven asymmetrischen Hydrierung eines  $\alpha$ -Alkoxy-substituierten Arylketons.<sup>[87]</sup>

$\text{Ru}^{II}$ -Komplexe mit Aminophosphanliganden vom ppfa-Typ wurden kürzlich als effiziente Katalysatoren in der Hydrierung von 1-Acetonaphthon eingesetzt.<sup>[88]</sup> Der Einfluss der Planar- und Zentrochiralität auf die Enantioselektivität wurde untersucht, wobei letzterer die entscheidende Rolle spielt. Mit der passenden Kombination der beiden Chiralitätsarten wurden bis zu 78.9% ee erzielt.

### 3.3. Hydrierung von Iminen

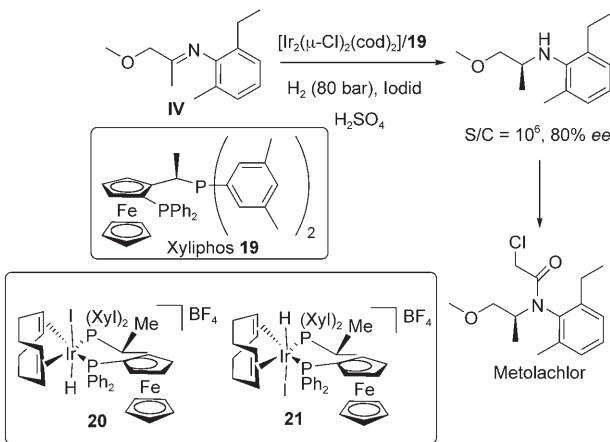
Im Unterschied zu der asymmetrischen Hydrierung von Alkenen und Ketonen ist die Hydrierung von Iminen nur wenig erforscht. Häufig ergaben Ir-Katalysatoren die besten Resultate für die Umsetzung dieser Substrate.<sup>[89]</sup> 2001 berichteten Zhang und Mitarbeiter über den neuartigen 1,1'-Diphosphanyl-substituierten  $C_2$ -symmetrischen Ferrocenliganden f-Binaphan (**18**), der zu ausgezeichneten Aktivitäten und Enantioselektivitäten in der Ir-katalysierten asymmetrischen Hydrierung von acyclischen Iminen führte.<sup>[90]</sup> Ketone wurden unter diesen Reaktionsbedingungen interessanterweise nicht hydriert. In einer neueren Studie wurde dieser Ligand zur asymmetrischen reduktiven Aminierung von mehreren aromatischen Ketonen mit *p*-Anisidin eingesetzt (Schema 19), wobei das intermediär auftretende Imin nicht isoliert wurde. Bei der in Gegenwart von  $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$  und  $\text{I}_2$  ablaufenden Reaktion beschleunigt der *in situ* aus  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  und dem Liganden erzeugten Ir-(f-Binaphan)-Komplex die Iminbildung, die als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt identifiziert wurde. Mit 1 Mol-% Katalysator wurden die meisten der getesteten Methylarylketone mit hohen Enantioselektivitäten von gewöhnlich 92–96% ee umgesetzt.<sup>[91]</sup> Eine wichtige Folgereaktion ist die oxidative



**Schema 19.** f-Binaphan/Ir-katalysierte asymmetrische Hydroaminierung.

Spaltung der Anisidylgruppe mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN), die zu den enantiomerenangereicherten primären Aminen führt.

Der Schlüsselschritt in der industriellen Synthese des chiralen Herbizids (*1S*)-Metolachlor (Syngenta) ist die enantioselektive Hydrierung des Imins **IV** (Schema 20) mit



**Schema 20.** Synthese von Metolachlor; isolierte Ir-Xyliphos-Komplexe **20** und **21**.

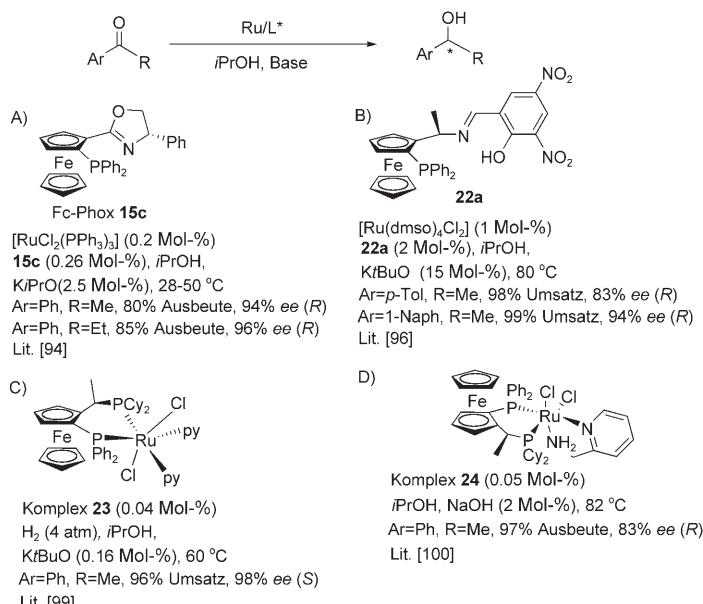
einem löslichen chiralen Iridiumferrocen-Komplex des Liganden Xyliphos (**19**), der *in situ* aus  $[\text{Ir}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{cod})_2]$ , Xyliphos, Iodid (Natrium- oder Tetrabutylammoniumiodid) und einer Brønsted-Säure (z.B. Essigsäure oder Schwefelsäure) präpariert wird. Diese Umsetzung liefert ein als Vorstufe von Metolachlor fungierendes Amin mit 80 % ee. Es ist das umsatzstärkste enantioselektive katalytische Verfahren in der Industrie, und das Katalysatorsystem ist eines der reaktivsten homogenen Systeme, die man kennt ( $S/C = 10^6$ ).<sup>[3]</sup> In einer neueren Studie wurde die Herstellung und Charakterisierung einiger Iridium-Komplexe von *ent*-Xyliphos beschrieben, die bereits sämtliche Komponenten des Katalysatorsystems in der Ir-Koordinationsphäre enthalten: Xyliphos, cod, Iodid und aus einer Brønsted-Säure stammendes Hydrid (z.B. die Komplexe **20** und **21**; Schema 20). Die Komplexe wurden durch

Einkristallröntgenbeugung charakterisiert und erwiesen sich als hoch aktiv in der asymmetrischen Hydrierung der Iminvorstufe.<sup>[92]</sup> Nach Isolierung einiger Substrat-Katalysator-Addukte konnte die  $k^2$ -Koordinationsweise des Imins an das Ir-Atom bestätigt werden.

### 3.4. Asymmetrische Transferhydrierung von Ketonen

Die asymmetrische Hydrierung von Ketonen unter Verwendung von kleinen organischen Molekülen als Wasserstoffdonoren (z.B. Ameisensäure und insbesondere 2-Propanol) ist eine weitere nützliche Methode zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen. Chirale Ru-, Rh- und Ir-Katalysatoren haben sich besonders für diese Reaktion bewährt und wurden ausführlich untersucht.<sup>[93]</sup> Am Reaktionsmechanismus ist ein intermedial auftretendes Metallhydrid als reduzierende Spezies beteiligt. Anders als bei den asymmetrischen Hydrierungen, bei denen man gewöhnlich chirale Diphosphane als Liganden verwendet, kommen in der Transferhydrierung vor allem Stickstoffliganden zum Einsatz. Die herausragende Aktivität der zweizähnigen P,N-Fc-Phox-Liganden **15** in der Ru-katalysierten Reduktion von Arylalkylketonen ist schon Mitte der 90er Jahre beschrieben worden.<sup>[94]</sup> Mit dem Oxazolin **15c**, das einen Phenylsubstituenten am stereogenen Kohlenstoff trägt, wurden Enantioselektivitäten von 88–96 % ee bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von 500 erzielt (Schema 21 A).

In den letzten Jahren wurde unterschiedlichste Ferrocenliganden mit Stickstoff- und/oder Phosphorsubstituenten in der Reduktion von Acetophenon getestet, wobei aber in vielen Fällen nur mittlere oder niedrige Enantiomerenüberschüsse erreicht wurden.<sup>[95]</sup> Relativ gute Enantioselektivitäten lieferte ein von Zheng und Mitarbeitern beschriebener P,N,O-Schiff-Base-Ligand (Schema 21 B). Der Einfluss des Substitutionsmusters am Salicylaldehydgerüst wurde sys-

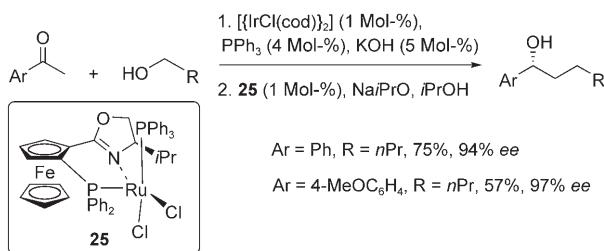


**Schema 21.** Ru-katalysierte asymmetrische Transferhydrierungen von Ketonen.

matisch untersucht, und es wurde gefunden, dass elektronenziehende Substituenten zu einer deutlich höheren Aktivität und Enantioselektivität führen. Mit dem optimierten Liganden **22a** wurde eine Reihe von substituierten Acetophenonen mit hohen Enantiomerenüberschüssen reduziert (83–94% ee), allerdings war eine hohe Katalysatorbeladung nötig (2 Mol-% Ligand).<sup>[96]</sup> In einer weiteren Studie berichtete die gleiche Arbeitsgruppe über verwandte P,N,P-Ferrocenliganden.<sup>[97]</sup>

Basierend auf den bahnbrechenden Arbeiten von Noyori über die außergewöhnliche Reaktivität und Stereoselektivität von [Ru(Binap)(Diamin)(Dihalogen)]-Komplexen in der Hydrierung von Ketonen,<sup>[98]</sup> wurde kürzlich ein oktaedrischer *trans*-substituierter Dichlororuthenium-Komplex mit den Liganden Josiphos und Pyridin isoliert und röntgenographisch charakterisiert (Komplex **23**, Schema 21 C). In Gegenwart von Wasserstoff und 2-Propanol/Base katalysiert dieser Komplex bei einer niedrigen Katalysatorbeladung von 0.04 Mol-% die Reduktion von 1-Acetonaphthon mit 98% ee.<sup>[99]</sup> Einige verwandte Josiphos-Dichlororuthenium-Komplexe mit dem zweizähnigen N,N-Liganden 2-(Aminomethyl)pyridin (Komplex **24**) führten ebenfalls zu interessanten Ergebnissen in der Reduktion von Acetophenon unter typischen Transferhydrierungsbedingungen (Schema 21 D).<sup>[100]</sup>

In Anlehnung an die bekannte Ir-katalysierte  $\alpha$ -Alkylierung von Ketonen mit primären Alkoholen<sup>[101]</sup> berichteten Nishibayashi und Mitarbeiter unlängst über eine Eintopfsequenz bestehend aus der Ir-katalysierten  $\alpha$ -Alkylierung von Ketonen mit Alkoholen und der Ru-katalysierten asymmetrischen Hydrierung des verlängerten Ketons (Schema 22).<sup>[102]</sup> Mit dem Ruthenium-Komplex des Oxazololin-Liganden **25** wurde die Reduktion von Arylketonen mit primären Alkoholen zu sekundären Benzylalkoholen mit hoher Enantioselektivität (88–97% ee) realisiert.



**Schema 22.** Asymmetrische  $\alpha$ -alkylierende Reduktion von Ketonen mit Alkoholen durch Ir- und Ru-katalysierte Reaktionssequenzen.

linliganden iPr-Fc-Phox (Komplex **25**) wurden die Alkohole mit hohen Enantioselektivitäten erhalten (88–97% ee). Diese Methode ist ein schönes Beispiel für sequenzielle Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen mit zwei kompatiblen Metallkomplexen.

In Anbetracht der reversiblen Eigenschaften dieser metallkatalysierten Redoxreaktion setzten Uemura und Mitarbeiter den Fc-Phox-Liganden in der Ruthenium(II)-katalysierten oxidativen kinetischen Racematspaltung von racemischen Arylalkylalkoholen ein.<sup>[103]</sup> Mit Aceton als Lösungs- und Oxidationsmittel (Wasserstoffacceptor) bewirkten katalytische Mengen Natriumisopropoxid zusammen mit dem Ru-Komplex **25** (0.1 Mol-%) eine hoch effiziente kinetische Racematspaltung von sekundären Benzylalkoholen. Die

nichtumgesetzten Alkohole wurden mit hohen Ausbeuten (41–53%) und Enantioselektivitäten (85–99% ee) erhalten. Insbesondere verlief die oxidative kinetische Racematspaltung von 1-Indanol relativ rasch und ermöglichte den Einsatz von sehr kleinen Katalysatormengen (bis zu S/C = 80 000) bei nur geringen Verlusten an Enantioselektivität (Schema 23). Der Prozess konnte mit 1 mol Substrat, entsprechend 134 g racemischem 1-Indanol ausgeführt werden, was seine hohe Anwendungstauglichkeit unterstreicht.

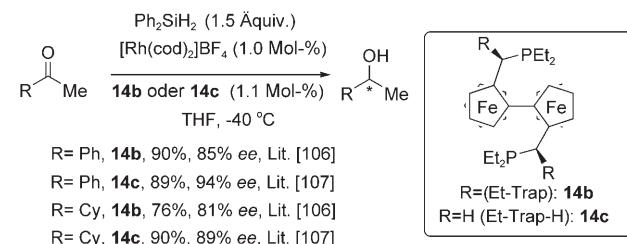
S/C	t [min]	Ausb. [%]	ee [%]
1000	30 <sup>[a]</sup>	33	99
2000	7	39	94
4000	15	42	94
8000	40	51	84

[a] Bei 30 °C.

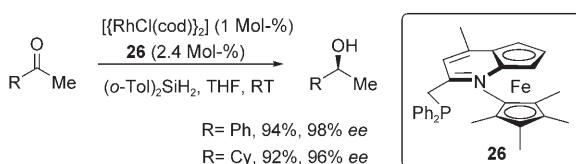
**Schema 23.** Oxidative kinetische Racematspaltung von racemischem Indanol mit Fc-Phox/Ru.

### 3.5. Asymmetrische Hydrosilylierungen

Die Rh-katalysierte Hydrosilylierung von Ketonen mit anschließender Hydrolyse des Silyl ethers ist eine weitere praktische Methode zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen zu Alkoholen.<sup>[104]</sup> Die von Ito und Mitarbeitern entwickelten Trap-Liganden (**14**)<sup>[105]</sup> sind eine ungewöhnliche Familie von chiralen Bisphosphanen, die einen *trans*-chelatisierten neungliedrigen Metallacyclus bilden. Über eine Rh-katalysierte Hydrosilylierung von Ketonen mit diesen Liganden wurde erstmals 1994 berichtet.<sup>[106]</sup> Im Unterschied zu den Trap-Liganden, die sowohl planar- als auch zentrochiral sind, ist das kürzlich hergestellte Derivat Et-Trap-H (**14c**) nur planar-chiral,<sup>[107]</sup> führt aber interessanterweise zu höheren Stereoselektivitäten in der Hydrosilylierung diverser Ketone, einschließlich Arylalkylketonen (88–94% ee) und der schwierig umzusetzenden Dialkylketone (76–89% ee; Schema 24). Dieser Befund belegt den maßgeblichen Einfluss der Planarchiralität auf die Stereoselektivität der Reaktion. In diesem Zusammenhang sei angemerkt, dass das ausschließlich planar-chirale heterocyclische P,N-Ferrocen **26** ein ausgezeichneter Ligand in der Rh-katalysierten Hydrosilylierung von Arylalkylketonen (95–99% ee) und Dialkylketonen ist (72–96% ee; Schema 25).<sup>[108]</sup> Ein von einem Ferro-



**Schema 24.** Trap/Ru-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung von Ketonen.

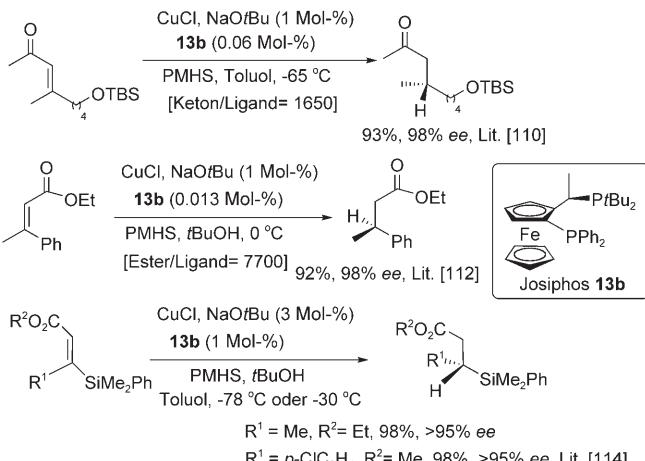


**Schema 25.** Ru-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung mit dem planar-chiralen Liganden **26**.

cenoxazolin abgeleiteter N,S-chelatisierender Zinkkatalysator wurde vor kurzem ebenfalls in der Hydrosilylierung von Ketonen getestet; die Stereoselektivität war allerdings niedrig (9–55 % *ee*).<sup>[109]</sup>

Lipshutz und Mitarbeiter entwickelten die erste allgemein nutzbare Variante der katalytischen asymmetrischen 1,4-Reduktion von  $\beta,\beta$ -disubstituierten prochiralen Enonen zur Bildung von Ketonen mit einem stereochemisch definierten tertiären Kohlenstoffzentrum in  $\beta$ -Position. Dieser Prozess beruht auf der asymmetrischen konjugierten Reduktion mit CuH, das *in situ* aus einer katalytischen Menge CuCl (typischerweise 2 Mol-%) und stöchiometrischem Polymethylhydrosiloxan (PMHS) erzeugt wird, in Gegenwart eines chiralen Liganden (typischerweise 1 Mol-%).<sup>[110]</sup> In umfangreichen Tests kommerziell erhältlicher Liganden – hauptsächlich Ferrocene – erwies sich die Josiphos-Familie als besonders effizient. Insbesondere zeigte das sterisch anspruchsvolle (*Di-tert*-butyl)phosphoran **13b**, das in beiden enantiomeren Formen verfügbar ist, die höchste Enantioselektivität in der Modellreaktion. Diverse *E*- und *Z*-substituierte Enone konnten in Gegenwart dieses Liganden mit hohen *ee*-Werten (87–99 % *ee*) reduziert werden (Schema 26). Erwartungsgemäß ergaben diastereomere (*E*)- und (*Z*)-Olefine entgegengesetzte konfigurierte Produkte. Interessanterweise kann die Menge an eingesetztem Ligand deutlich verringert werden, ohne dass die Enantioselektivität sinkt (ein Beispiel mit einem Keton/Ligand-Verhältnis von 1650:1 wurde beschrieben).

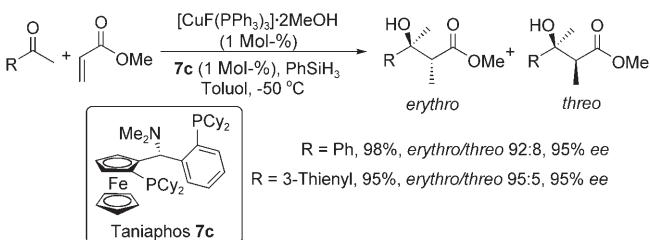
Diese Katalysatorkombination wurde auch in der asymmetrischen 1,4-Hydrosilylierung von  $\beta,\beta$ -disubstituierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern eingesetzt, wie sie ursprünglich von Buchwald et al. mit *p*-Tol-Binap als Ligand beschrieben



**Schema 26.** Josiphos/Cu-katalysierte asymmetrische konjugierte Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen und Estern.

wurde.<sup>[111]</sup> Mit dem Josiphos-Liganden **13b** wurden ausgezeichnete Enantioselektivitäten erreicht (93–99 % *ee*).<sup>[112]</sup> Typischerweise wurden Ester/Ligand-Verhältnisse zwischen 500 und 100 eingesetzt, niedrigere Ligandenbeladungen von bis zu S/C = 7700 können aber ebenfalls verwendet werden. Der axial-chirale Ligand Segphos war ebenfalls wirksam in dieser Reaktion, wie auch in der CuH-katalysierten asymmetrischen Hydrosilylierung von Arylketonen.<sup>[113]</sup> In einer weiteren Entwicklungsstufe wurde diese Methode kürzlich auf die hoch enantioselektive konjugierte Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten (*E*)- und (*Z*)- $\beta$ -Sylestern übertragen (>90 % *ee*).<sup>[114]</sup> In diesem Fall war der Ligand **13b** dem Segphos-Liganden weit überlegen (Schema 26).

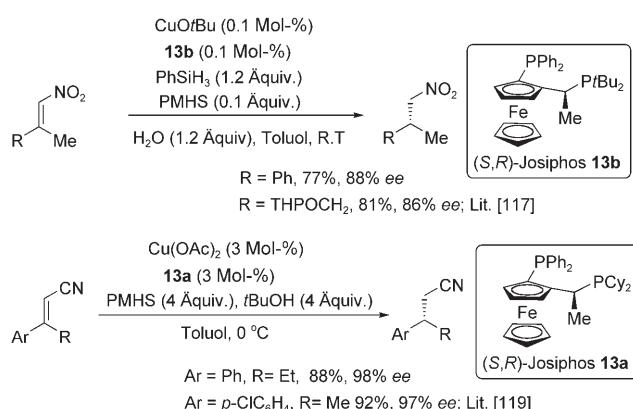
Es wird vermutet, dass diese Reaktionen über ein intermediäres Kupferenolat verlaufen, und ein Abfangen dieser Zwischenstufe mit einer Carbonylverbindung erscheint als ein interessanter Ansatz für die stereoselektive Synthese von Aldolen.<sup>[115]</sup> Vor diesem Hintergrund untersuchten Riant und Mitarbeiter die konjugierte reduktive Aldolreaktion von Methylacrylat mit Arylmethylketonen mit Phenylsilan als Reduktionsmittel (Schema 27).<sup>[116]</sup> Unter mehreren geteste-



**Schema 27.** Taniaphos/Cu-katalysierte asymmetrische reduktive Aldolreaktion.

ten Liganden – einschließlich MeO-Biphep, Binap, Josiphos, Mandyphos, Walphos und Taniaphos – war der Taniaphos-Ligand **7c** der enantioselektivste. Ein Katalysatorsystem aus  $[\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3] \cdot 2\text{MeOH}$  (1 Mol-%) und **7c** (1 Mol-%) konnte eine Vielzahl von aromatischen und heteroaromatischen Ketonen in guter Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität und Enantioselektivität (82–95 % *ee*) in die *erythro*-Aldolprodukte umwandeln.

Carreira und Mitarbeiter entwickelten eine hoch enantioselektive konjugierte Reduktion von  $\beta,\beta$ -disubstituierten Nitroalkenen mit dem sterisch anspruchsvollen *t*Bu-Josiphos-Liganden **13b** (Schema 28) und bestätigten damit den breiten Substratbereich dieser Cu-katalysierten Reaktion. Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen ergaben, dass CuOtBu eine bessere Quelle für Kupfer ist als das üblicherweise eingesetzte CuCl, da beobachtet wurde, dass das Chloridion die Aktivität verringert. Die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten wurden erzielt, wenn Phenylsilan (1.2 Äquiv.) und PMHS (0.1 Äquiv.) als reduzierende Si-H-Quelle zusammen mit einer kleinen Menge Wasser (1.2 Äquiv.; um konkurrierende Überreduktionen zu unterdrücken) eingesetzt wurden. Unter diesen optimierten Bedingungen konnte eine ganze Reihe von substituierten Nitroalkanen mit guten Ausbeuten (55–89 %) und Enantioselektivitäten (68–94 % *ee*) reduziert werden.<sup>[117]</sup> Gewöhnlich

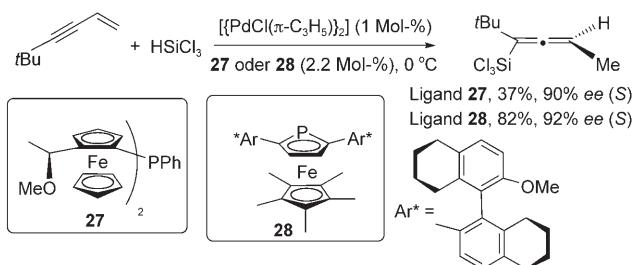


**Scheme 28.** Josiphos/Cu-katalysierte asymmetrische konjugierte Reduktion von Nitroalkenen und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrilen.

wurde 1 Mol-% des Liganden **13b** eingesetzt, in einigen Fällen gelang die Umsetzung aber auch mit niedrigeren Katalysatorbeladungen (0.1 Mol-%). In einer späteren Studie konnte das sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche CuOtBu durch das kommerziell erhältliche CuF<sub>2</sub> ersetzt werden.<sup>[118]</sup>

Mithilfe einer ähnlichen Strategie setzten Yun und Mitarbeiter diverse (*E*)- und (*Z*)- $\beta$ -Aryl- $\beta$ -methyl-disubstituierte Nitrile in enantioselektiven konjugierten Reduktionen um.<sup>[119]</sup> Unter optimierten Bedingungen wurden 3 Mol-% des Katalysatorsystems Cu(OAc)<sub>2</sub>/Josiphos (**13a**) eingesetzt. Der Ligand **13a** war in diesem Prozess effizienter als Binap, Tol-Binap und andere Josiphos-Liganden wie **13b**. Die Reduktionen verliefen mit hohen Enantioselektivitäten zwischen 94 und 99 % ee (Schema 28).

Hayashi und Mitarbeiter beschrieben 2001 die asymmetrische Pd-katalysierte Hydrosilylierung von 1-Buten-3-inen mit Trichlorsilan (Schema 29).<sup>[120]</sup> Aus Eninen mit einem sterisch anspruchsvollen Substituenten in 4-Position wurden mit hoher Selektivität Allenylsilane erhalten. An der Reaktion ist vermutlich ein  $\pi$ -Propargyl(silyl)palladium-Komplex als Intermediat beteiligt. Die zunächst höchste Enantioselektivität wurde mit dem einzähnigen Bisferrocenliganden bis-ppf-OMe **27** erzielt, der das Allen mit bis zu 90 % ee lieferte. Noch bessere Ergebnisse ergab kürzlich der neuartige Phosphaferrocenligand **28**, der über axial-chirale Biarylsubstituenten in Nachbarschaft zum Phosphoratom verfügt (Schema 29).<sup>[121]</sup>

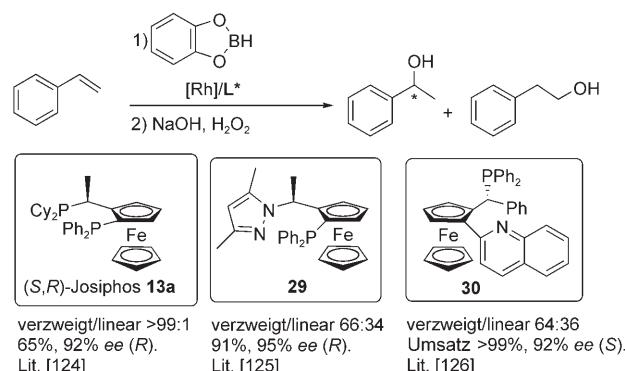


**Scheme 29.** Pd-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung von 5,5-Dimethyl-1-hexen-3-in.

#### 4. Asymmetrische Addition von Wasserstoff-Heteroatom- und Heteroatom-Heteroatom-Bindungen an Alkene

##### 4.1. Hydroborierung

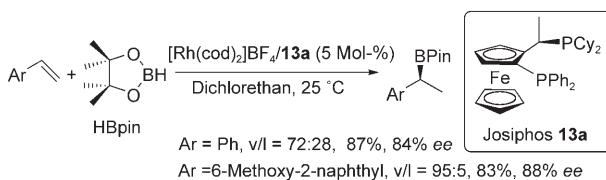
Die Hydroborierung von Alkenen verläuft normalerweise auch ohne Katalysator, dennoch wurde 1985 berichtet, dass die Reaktion in Gegenwart eines Rhodiumphosphan-Komplexes stark beschleunigt wird.<sup>[122]</sup> In der Folge gab es zahlreiche Studien mit dem Ziel, Rh-katalysierte asymmetrische Hydroborierungen mithilfe chiraler Phosphane zu entwickeln.<sup>[123]</sup> Chirale Borane sind wertvolle Vorstufen für die enantioselektive Synthese von funktionalisierten Molekülen wie Alkoholen, Aminen und Carbonsäuren. Als klassische Modellreaktion dient die Hydroborierung von Styrol mit Catecholboran, bei der sowohl die Regioselektivität als auch die Enantioselektivität stark von der Art des Liganden abhängen. Bezuglich des Einsatzes von Ferrocenliganden berichteten Togni und Mitarbeiter in den 90er Jahren über hohe Enantioselektivitäten in der Hydroborierung von Styrol mit Josiphos<sup>[124]</sup> und Pyrazolophosphanylferrocenen wie **29** (Schema 30).<sup>[125]</sup> In einer neueren Studie beschrieben Knochel und Mitarbeiter 2003 eine neue Familie von P,N-Ferrocenliganden mit einem koordinierenden Stickstoffheterocyclus in 1-Position. Mit dem optimierten Liganden **30** wurden bis zu 92 % ee erzielt, bei allerdings mäßiger Regioselektivität (Schema 30).<sup>[126]</sup>



**Scheme 30.** Ferrocenliganden für die Rh-katalysierte asymmetrische Hydroborierung von Styrol.

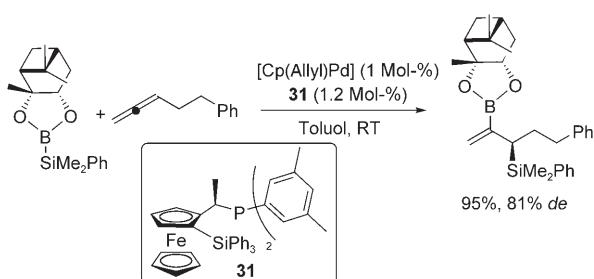
In einer kürzlich erschienenen Studie berichteten Cruden und Mitarbeiter über die Verwendung von Pinakolboran (HBpin) – das stabiler gegen Luft und Nucleophile ist als das üblicherweise eingesetzte Catecholboran – in Rhodium- und Iridium-katalysierten Hydroborierungen.<sup>[127]</sup> Die Verwendung von kationischen Rhodium-Komplexen in Gegenwart von Phosphanen führte mit gewöhnlich hoher Selektivität zum verzweigten Produkt, während die Iridium-katalysierte Reaktion ausschließlich das lineare Produkt lieferte. Die asymmetrische Hydroborierung wurde in Gegenwart der drei chiralen Liganden Binap, Quinap oder Josiphos untersucht. Die besten Ausbeuten und Enantioselektivitäten wurden mit Josiphos erhalten (bis zu 88 % ee). Zum Beispiel verliefen die

Hydroborierung von Styrol mit 84% *ee* und die Hydroborierung von 6-Methoxy-2-vinylnaphthalin (einer Vorstufe von Naproxen) mit 88% *ee* (Schema 31). Interessanterweise wurde mit Pinakolboran eine umgekehrte Enantioselektivität wie mit Catecholboran beobachtet.



**Schema 31.** Josiphos/Rh-katalysierte asymmetrische Hydroborierung von Vinylarenen mit Pinakolboran.

Die asymmetrische Bismettallierung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen ist eine wenig erforschte Reaktion. Suginome, Murakami und Mitarbeiter beschrieben die Pd-katalysierte Silaborierung von terminalen Allenen zu  $\beta$ -Borylallylsilanen durch regioselektive Addition der Si-B-Bindung an die interne Doppelbindung des Allens. Bei Verwendung von  $[\text{Cp}(\text{Allyl})\text{Pd}]$  und tertiären einzähnigen Phosphanen konnte die Reaktion bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Eine Reihe von Silylboranen mit chiralen Auxiliaren am Bor-Atom wurde in Gegenwart dieser Katalysatorsysteme umgesetzt.<sup>[128]</sup> Mit der richtigen Kombination aus chiralem Auxiliar und chiralem einzähnigem Phosphan als Ligand wurden hohe Diastereoselektivitäten erzielt. Die höchsten Enantioselektivitäten wurden mit einem axial-chiralen Binaphthylmonophosphan erreicht (bis zu 96% *de*), aber auch das einzähnige Silylphosphanferrocen **31** erwies sich als sehr wirksam (81% *de*, Schema 32).



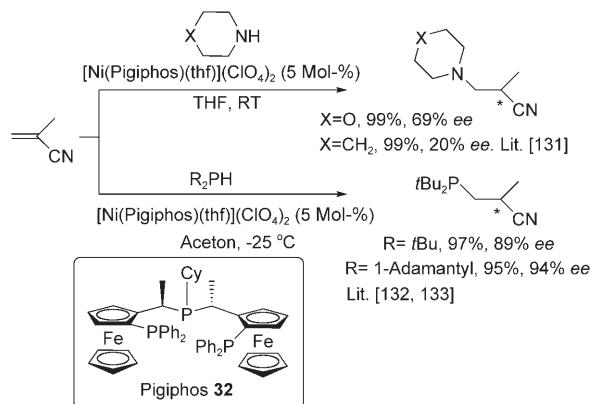
**Schema 32.** Pd-katalysierte Silaborierung von Allenen durch doppelte asymmetrische Induktion.

## 4.2. Hydroaminierung, Hydrophosphanierung und Hydrophosphorylierung

Die Hydroaminierung von Olefinen ist ein nützlicher, atomökonomischer Ansatz zur Synthese von tertiären Aminen. Asymmetrische Varianten dieser Reaktion sind jedoch ausgesprochen schwierig, und nur einige wenige, meist mäßig enantioselektive Verfahren sind bekannt.<sup>[129]</sup> Ein einzelnes Beispiel für die asymmetrische Hydroaminierung eines Vinylarens mit Ferrocenliganden ist die Pd-katalysierte

Markownikow-Addition von Benzylmethylamin an 2-Vinyl-naphthalin in Gegenwart von Et<sub>2</sub>Et-FerroTANE (**8c**), die das tertiäre Amin in 36% Ausbeute und mit 63% *ee* liefert.<sup>[130]</sup>

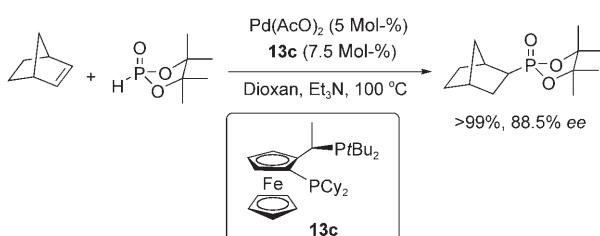
Andererseits berichteten Togni und Mitarbeiter, dass kationische Ni<sup>II</sup>-Komplexe (1–5 Mol-%) des dreizähnigen P,P,P-Liganden Pigiphos (**32**) wirksame Katalysatoren für die Hydroaminierung von aktivierten Olefinen (insbesondere  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrilen) mit Anilinen und aliphatischen Aminen sind.<sup>[131]</sup> Leider verläuft die Reaktion mit nur mäßiger Enantioselektivität. Noch das beste Ergebnis wurde bei der Aminierung von Methacrylnitril mit Morpholin erzielt (69% *ee*). Der verwandte zweizähnige Ligand Josiphos war bei dieser Umsetzung unreaktiv. In einer späteren Studie wurde der gleiche Nickelkatalysator,  $[\text{Ni}(\text{Pigiphos})(\text{thf})](\text{ClO}_4)_2$ , erfolgreich auf die enantioselektive Hydrophosphanierung von Methacrylnitril übertragen.<sup>[132]</sup> Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen (Aceton, -25 °C) wurde eine Reihe von sekundären Phosphanen mit mittleren bis hohen Enantioselektivitäten (32–94% *ee*) an Methacrylnitril addiert (Schema 33). Die besten Ergebnisse wurden mit sterisch an-



**Schema 33.** Pigiphos/Ni-katalysierte asymmetrische Aminierung und Hydrophosphanierung von Methacrylnitril.

spruchsvollen Nucleophilen wie *t*Bu<sub>2</sub>PH (89% *ee*) und (Adamantyl)<sub>2</sub>PH (94% *ee*) erzielt. Mechanistische Studien lassen vermuten, dass Methacrylnitril zunächst an den dikationischen Nickelkatalysator koordiniert, anschließend das Phosphan eine 1,4-Addition eingeht und ein geschwindigkeitsbestimmender Protonentransfer die Reaktion abschließt.<sup>[133]</sup>

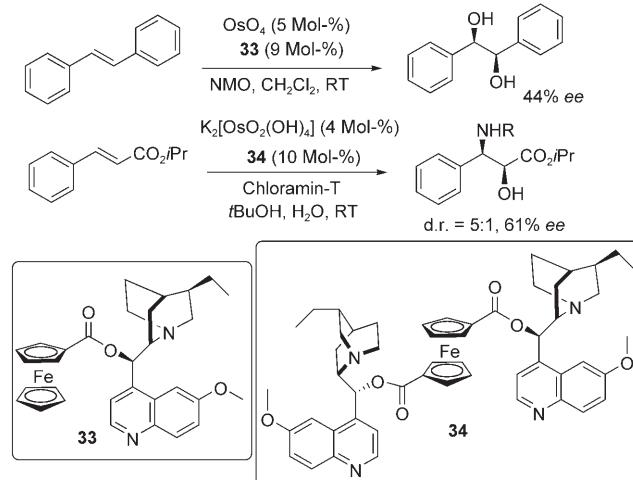
In einer erst kürzlich erschienenen Arbeit wurde über die Palladium-katalysierte asymmetrische Hydrophosphorylierung von Norbornen berichtet.<sup>[134]</sup> In umfassenden Versuchen mit einer breiten Skala von chiralen Phosphanen lieferten die Josiphos-Liganden die bei weitem besten Ergebnisse. Mit dem *tert*-Butyl-substituierten Liganden **13c** wurden bis zu 88.5% *ee* in der Reaktion mit Dioxaphospholan-2-oxiden erreicht (Schema 34). Mehrere Ferrocenliganden wurden kürzlich auch für die asymmetrische Hydroformylierung<sup>[135]</sup> und Hydroveresterung<sup>[136]</sup> von Styrol getestet, die Enantioselektivitäten waren aber niedrig.



**Schema 34.** Josiphos/Pd-katalysierte asymmetrische Hydrophosphorylierung von Norbornen.

#### 4.3. Dihydroxylierung und Aminohydroxylierung

Die von Sharpless entwickelten Osmium-Komplexe von Cinchona-Alkaloiden für die asymmetrische Dihydroxylierung und Aminohydroxylierung von Alkenen sind außergewöhnlich interessante Reagentien für die asymmetrische Katalyse.<sup>[137]</sup> Muñiz und Mitarbeiter beschrieben 2003 die ersten Beispiele von Ferrocenoyl-substituierten Cinchona-Alkaloiden (**33** und **34**) und deren Anwendung in asymmetrischen oxidativen Hydroxylierungen.<sup>[138]</sup> Die Dihydroxylierung von (*E*)-Stilben unter katalytischen Bedingungen führte mit mäßigen Enantioselektivitäten zum Diol (bis zu 44 % ee; Schema 35). Ähnliche asymmetrische Induktionen wurden in



**Schema 35.** Asymmetrische Dihydroxylierung und Aminohydroxylierung durch Ferrocenoylcinchonaalkaloide; d.r. = Regiosomerenverhältnis; NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid.

der katalytischen Aminohydroxylierung von Stilben (42 % ee) und Cyclohexen (48 % ee) mit dem zweizähnigen Liganden **34** und Chloramin-T als Oxidationsmittel erzielt. Mit diesem Reaktionssystem gelang die Aminohydroxylierung von Zimtsäureestern mit mittleren Regioselektivitäten (bis zu 5:1) und Enantioselektivitäten (bis zu 61 % ee). Nur sehr niedrige Enantioselektivitäten wurden dagegen bei der 1,4-Diacetoxylierung von 2-Phenyl-1,3-cyclohexadien mit Ferrocenylchinonliganden erzielt.<sup>[139]</sup>

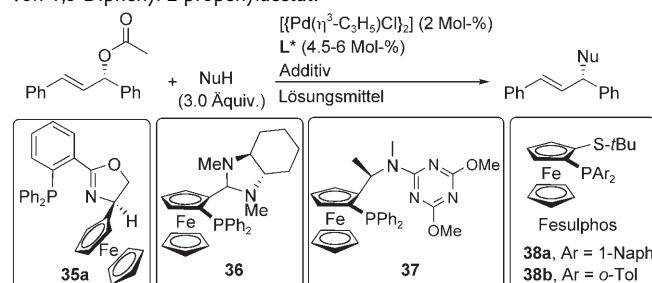
## 5. Asymmetrische metallkatalysierte Kupplungen und verwandte Prozesse

### 5.1. Asymmetrische allylische Substitutionen

Die Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung (AAA)<sup>[140]</sup> von 1,3-Diphenylpropenylacetat mit weichen Nucleophilen hat sich zu einer Standardtestreaktion zur Untersuchung von neu entwickelten Ligandenstrukturen entwickelt. In dem Zeitraum, der in diesem Aufsatz abgedeckt ist, wurden mehr als zwanzig neue Ferrocenliganden in dieser Modellreaktion getestet, darunter P,P-,<sup>[141]</sup> P,N-,<sup>[126,142]</sup> P,S-,<sup>[41,142a,143]</sup> N,S-,<sup>[142a,n,144]</sup> S,S-,<sup>[143b]</sup> und P,P,N,N-koordinierende Liganden.<sup>[145]</sup> Leider sind die meisten dieser chiralen Ferrocenliganden offenbar nur in dieser speziellen Reaktion wirksam, und in nur sehr wenigen Fällen wurde über eine Anwendung auf anspruchsvollere Substrate berichtet.

Besonders gute Enantioselektivitäten von bis zu 99 % ee in der asymmetrischen allylischen Alkylierung von 1,3-Diphenylallylacetat zeigten drei P,N-Liganden – der ausschließlich zentrochirale Ligand **35a** sowie die beiden zentro- und planar-chiralen Liganden **36** und **37** – und die planar-chiralen Fesulphos-Liganden **38** (Tabelle 1). Moyano und

**Tabelle 1:** Ferrocenliganden in asymmetrischen allylischen Alkylierungen von 1,3-Diphenyl-2-propenylacetat.



Nr.	NuH	Bedingungen	L*	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT <sup>[a]</sup>	<b>35a</b>	63	99.6	[142o]
2	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$	$\text{C}_6\text{H}_6$ , RT <sup>[a]</sup>	<b>36</b>	99	99.6	[142p]
3	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10 °C <sup>[b]</sup>	<b>37</b>	93	99.0	[142l]
4	$\text{BnNH}_2$	THF, RT	<b>38a</b>	82	99.5	[41]
5	$\text{BnNH}_2$	THF, RT	<b>38b</b>	93	99.5	[41]

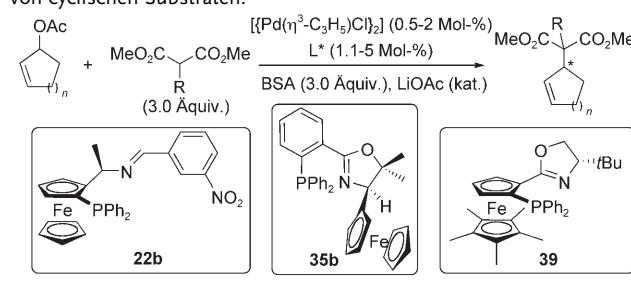
[a] BSA (3.0 Äquiv., Bis(trimethylsilyl)acetamid), LiOAc (kat.). [b] BSA (3.0 Äquiv.), KOAc (kat.).

Mitarbeiter fanden, dass der Phox-Ligand **35a**, der eine Ferrocenylgruppe am C-4-Atom des Oxazolinrings trägt, 99.6 % ee in der asymmetrischen allylischen Alkylierung mit Dimethylmalonat ergibt (Tabelle 1, Eintrag 1).<sup>[142o]</sup> Jin und Mitarbeiter berichteten über die gleiche Enantioselektivität bei dieser Reaktion mit dem Phosphanylimidazolidin **36** als Ligand (Tabelle 1, Eintrag 2).<sup>[142p]</sup> Bei Untersuchungen mehrerer Phosphanheteroarylaminliganden identifizierten Zheng und Mitarbeiter das Phosphantriazin **37**<sup>[142l]</sup> als geeigneten Liganden für die asymmetrische allylische Alkylierung von Dimethylmalonat (Tabelle 1, Eintrag 3). Unsere Arbeitsgruppe entwickelte neuartige P,S-Liganden des Typs 1-Phosphan-2-sulfenylferrocen (Fesulphos), die sich ebenfalls als

sehr wirksam in dieser Umsetzung erwiesen.<sup>[41]</sup> Zum Beispiel ergaben die Liganden **38a** und **38b** mit sterisch anspruchsvollen Gruppen an den koordinierenden Schwefel- (*tert*-Butyl) und Phosphoratomen [1-Naphthyl (**38a**) und *o*-Tolyl (**38b**)] 99.5% ee in der asymmetrischen allylischen Alkylierung mit Benzylamin (Tabelle 1, Einträge 4 und 5).

Fast alle Liganden, die gute Enantioselektivitäten im 1,3-Diphenylallylsystem zeigen, erzielen gewöhnlich schlechte Ergebnisse bei anspruchsvolleren, synthetisch wertvollen Substraten wie Cycloalkenylestern oder unsymmetrischen allylischen Substraten. Nur wenige Ferrocenliganden wurden gefunden, die bei der Umsetzung von cyclischen Substraten Enantiomerenüberschüsse über 80% ee liefern (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Ferrocenliganden in asymmetrischen allylischen Alkylierungen von cyclischen Substraten.



Nr.	n	R	Lsgm., T [°C]	L*	Ausb. [%]	Konf.	ee [%]	Lit.
1	1	H	Toluol, RT	<b>22b</b>	89	(R)	82	[142g]
2	2	Me	Toluol, RT	<b>22b</b>	78	(R)	81	[142g]
3	3	H	Toluol, RT	<b>22b</b>	95	(R)	89	[142g]
4	2	H	THF, RT	<b>35b</b>	60	(S)	58	[142o]
5	1	H	THF, -30	<b>39</b>	96	(R)	92	[39]
6	2	H	THF, RT	<b>39</b>	92	(R)	84	[39]
7	3	H	THF, RT	<b>39</b>	93	(R)	94	[39]

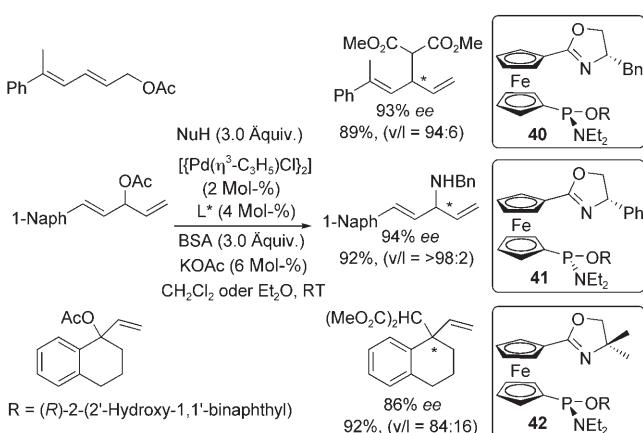
Zheng und Mitarbeiter<sup>[142g,k]</sup> untersuchten eine Serie von Ferrocenylphosphaniminen als Liganden in der asymmetrischen allylischen Alkylierung von 2-Cycloalkenylestern mit Dimethylmalonat. Die besten Ergebnisse wurden mit dem *meta*-Nitrophenylimin **22b** erhalten,<sup>[142g]</sup> das die Substitutionsprodukte von Cyclopentenyl-, Cyclohexenyl- und Cycloheptenylsubstraten mit bis zu 89% ee lieferte (Tabelle 2, Einträge 1–3).

Moyano und Mitarbeiter fanden, dass der Phox-Ligand **35b** eine deutlich höhere Enantioselektivität in der asymmetrischen allylischen Alkylierung von Dimethylmalonat mit 2-Cyclohexenylacetat erzielt (58% ee, Tabelle 2, Eintrag 4) als der Ligand **35a** (11% ee), von dem er sich durch eine zusätzliche geminale Dimethylgruppe in C-5-Position des Oxazolinrings unterscheidet.<sup>[142o]</sup> Die Autoren vermuten, dass die geminale Dimethylgruppe in **35b** die konformative Beweglichkeit des Liganden einschränkt und die Ferrocengruppe hin zur ( $\pi$ -Allyl)palladium-Gruppe ausrichtet.

Eine sterisch anspruchsvolle Klasse von planar-chiralen Phox-Liganden mit einer Pentamethylferrocengruppe wurde kürzlich von Helmchen und Mitarbeitern entwickelt.<sup>[39]</sup> Insbesondere der zentro- und planar-chirale Ligand **39** lieferte ausgezeichnete Ausbeuten und Enantioselektivitäten (84–94% ee) in der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen

Alkylierung von Cycloalkenylacetaten mit Natriumdimethylmalonat (Tabelle 2, Einträge 5–7) mit 1 Mol-% Katalysator.

Die Arbeitsgruppen um Hou und Dai widmeten sich intensiv der Entwicklung von neuen Methoden zur asymmetrischen allylischen Alkylierung mit chiralen Ferrocenliganden.<sup>[15]</sup> Herausragende Ergebnisse wurden in der asymmetrischen allylischen Alkylierung von monosubstituierten allylischen Acetaten mit chiralen P,N-1,1'-disubstituierten Ferrocenen erzielt, die über ein chirogenes Phosphoratom mit einer Binol-Einheit verknüpft sind.<sup>[146]</sup> In einer Weiterentwicklung dieses Ansatzes wurden die Liganden **40** und **41** entdeckt, die eine wirksame allylische Alkylierung und Aminierung von Dienylestern ermöglichen (Schema 36).<sup>[147]</sup>

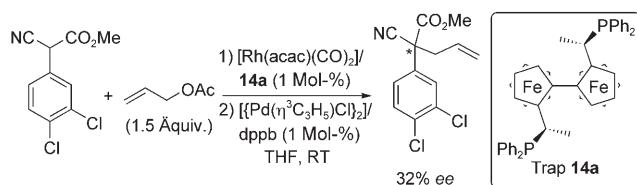


**Schema 36.** Asymmetrische allylische Alkylierung von unsymmetrischen acyclischen allylischen Substraten; \*: absolute Konfiguration nicht bestimmt.

Bei der Umsetzung mit Dimethylmalonaten ergaben lineare Substrate bessere Regio- und Enantioselektivitäten (mit **40**), während in der Aminierung mit Benzylamin verzweigte Allylacetate die besten Ergebnisse lieferten (mit **41**). Mit dem Liganden **42** gelang eine wegen der starken sterischen Hinderung besonders schwierige Reaktion, nämlich der Aufbau von chiralen, vierfach C-substituierten Stereozentren durch enantioselektive nucleophile Addition am geminal disubstituierten Terminus von Palladium- $\pi$ -Allyl-Spezies (Schema 36).<sup>[148]</sup>

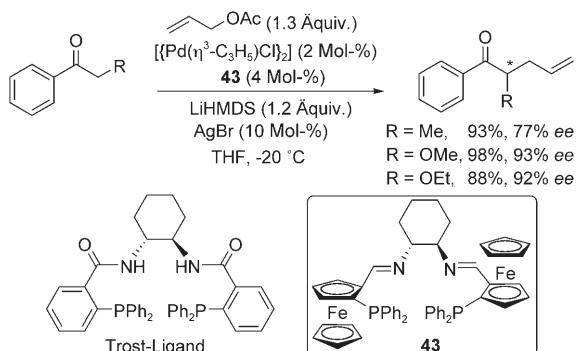
Ein bislang wenig erforschter Ansatz, der sich alternativ zur asymmetrischen allylischen Alkylierung anbietet, ist die enantioselektive nucleophile Addition von prochiralen stabilisierten Kohlenstoff-Nucleophilen an einen  $\pi$ -Allylpalladium-Komplex. 1996 berichteten Sawamura und Mitarbeiter über ein neues Verfahren zum asymmetrischen Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren durch Allylierung von Cyanestern mit Pd-Rh-Zweikomponentenkatalysatoren.<sup>[149]</sup> Während das Palladium das Elektrophil aktiviert, kann der Rhodium-Komplex an die Cyangruppe des Substrats koordinieren und so die Enantioselektivität steuern. In Gegenwart des *trans*-chelatisierenden Liganden *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Trap wurden bis zu 99% ee erzielt. In einer neueren Studie wurde diese Strategie zur Allylierung von Methylcyan(3,4-dichlorphenyl)acetat angewendet.<sup>[150]</sup> Mit dem Katalysatorsystem aus

Rh/Ph-Trap (**14a**) und Pd/dppb (1,2-Bis(diphenylphosphanyl)benzol) wurden in der Allylierung allerdings nur 32% *ee* erzielt, während der Trost-Ligand 63% *ee* ergab (Schema 37).



**Schema 37.** Asymmetrische allylische Alkylierung mit zwei Metallkatalysatoren. \*: absolute Konfiguration nicht bestimmt.

Die Verwendung von Kohlenstoff-Nucleophilen war lange auf stabilisierte weiche Carbanionen von 1,3-Dicarboxylverbindungen beschränkt. Trost und Schroeder fanden dann 1999, dass auch einfache Ketone wie Tetralon oder Cyclohexanon geeignete Nucleophile bilden können, die in Gegenwart des von Trost entwickelten „Taschen-Liganden“ hohe Enantioselektivitäten ergeben.<sup>[151]</sup> Hou und Mitarbeiter berichteten kürzlich über die Verwendung des ähnlichen Liganden **43**, der zwei planar-chirale Ferroceneinheiten als zusätzliche Asymmetrieelemente enthält, in der asymmetrischen allylischen Alkylierung von einfachen acyclischen Ketonen (Schema 38).<sup>[152]</sup> Die besten Ergebnisse wurden mit

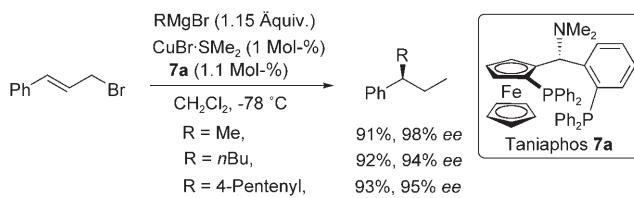


**Schema 38.** Asymmetrische Allylierung von prochiralen Nucleophilen. \*: absolute Konfiguration nicht bestimmt.

dem sterisch anspruchsvollen LiHMDS als Base erzielt, und durch Zusatz von katalytischen Mengen AgBr (10 Mol-%) als Lewis-Säure konnten Reaktivität und Enantioselektivität erheblich gesteigert werden. Weiterhin wurde gefunden, dass (*Z*)-Enolate eine deutlich höhere asymmetrische Induktion eingehen als (*E*)-Enolate. In Einklang mit diesem Befund lieferten Ketone mit einer Alkoxygruppe in  $\alpha$ -Position enantioselektivere Produkte als solche mit sterisch anspruchsvollerer  $\alpha$ -Alkylgruppen.

Palladium und andere Metalle wie Molybdän und Iridium benötigen normalerweise weiche Nucleophile (Malonat-Anionen oder Amine), um hohe Regio- und Stereoselektivitäten zu erzielen. Eine komplementäre Strategie ist der Einsatz von Kupferkatalysatoren, die eine Verwendung von harten Nucleophilen, z.B. metallorganischen Reagentien ermöglichen.

chen.<sup>[153]</sup> Zwar sind Kupferkatalysatoren für asymmetrische allylische Alkylierungen bei weitem nicht so gut erforscht wie Palladiumkatalysatoren, seit der ersten Veröffentlichung 1995 wurden aber bemerkenswerte Fortschritte erzielt.<sup>[154]</sup> Die meisten Beispiele schließen die Verwendung von Organozinkreagentien ein. Im Anschluss an die wegbereitende Entdeckung der durch Cu-Phosphoramidit katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung mit Grignard-Reagenzien durch Alexakis und Mitarbeiter<sup>[155]</sup> konnten Feringa und Mitarbeiter zeigen, dass Taniaphos (**7a**) ein hoch effizienter Ligand für die Cu-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung von primären Allylbromiden mit Grignard-Reagenzien ist (94–98% *ee*) (Schema 39).<sup>[156]</sup>



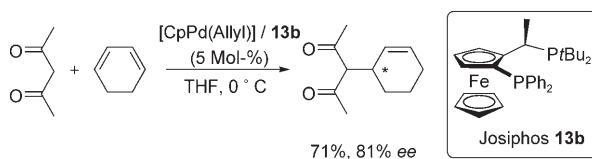
**Schema 39.** Taniaphos/Cu-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung mit Grignard-Reagenzien.

Einige Ferrocenliganden aus den FerroTANE-, Walphos- und Josiphos-Familien wurden in einer neuartigen Ni<sup>0</sup>-katalysierten enantioselektiven intramolekularen asymmetrischen allylischen Aminierung zur Synthese von Vinylglycidolderivaten getestet.<sup>[157]</sup> Ein Josiphos-Ligand erzielte eine gute asymmetrische Induktion (82% *ee*) bei jedoch nur geringem Umsatz (17%). Die insgesamt besten Ergebnisse wurden mit axial-chiralen Liganden wie MeO-Biphep erreicht (88% Ausbeute, 75% *ee*).

## 5.2. Andere asymmetrische Prozesse mit chiralen Allylpalladium-Intermediaten

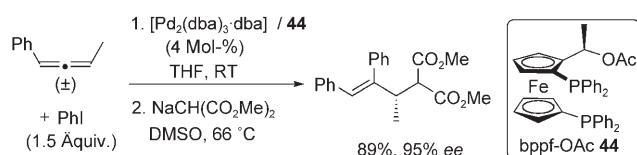
Mechanistisch gesehen ist die Palladium-katalysierte Addition von stabilisierten Nucleophilen an konjugierte Diene eng verwandt mit der allylischen Substitution, außer dass in ersterem Fall das Allylpalladium-Intermediate durch Insertion eines chiralen Hydridpalladium-Intermediats in die Dien-Einheit gebildet wird. Interessanterweise benötigt diese Reaktion weder eine Abgangsgruppe noch eine externe Base. Die erste intermolekulare enantioselektive Variante dieser Reaktion wurde 2004 durch Hartwig und Mitarbeiter entwickelt, die ein Katalysatorsystem bestehend aus [CpPd(Allyl)] (als Vorstufe für Pd<sup>0</sup>) und *tert*-Butyl-Josiphos **13b** verwendeten.<sup>[158]</sup> Die Umsetzung von 2,4-Pentadion mit 1,3-Cyclohexadien in Gegenwart von 5 Mol-% Katalysator ergab das Additionsprodukt in guter Ausbeute (71%) und mit 81% *ee* (Schema 40). Die Addition von prochiralen Kohlenstoff-Nucleophilen an acyclische Diene wurde als eine Methode zur asymmetrischen Addition untersucht, allerdings waren die Enantioselektivitäten niedrig (bis zu 57% *ee*).

Eine ähnliche Methode zur Synthese von funktionalisierten Alkenen ist die Palladium-katalysierte Carbopalla-



**Schema 40.** Josiphos/Pd-katalysierte asymmetrische nucleophile Addition an konjugierte Diene. \* absolute Konfiguration nicht bestimmt.

dierung von racemischen Allenen mit anschließender nucleophiler Substitution des Allylpalladium-Intermediats mit weichen Nucleophilen. Hiroi und Mitarbeiter<sup>[159]</sup> entwickelten kürzlich eine asymmetrische Variante dieser Eintopfreaktion mit dem chiralen Ferrocenliganden bppf-OAc (**44**, Schema 41). Die direkte enantioselektive 1,2-Funktionalisie-



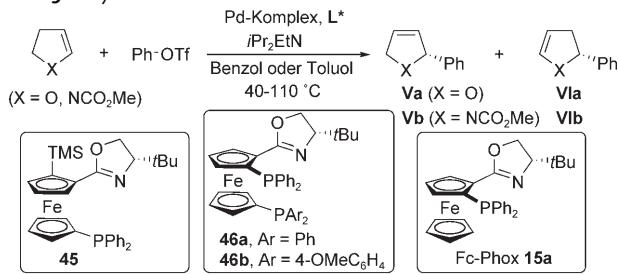
**Schema 41.** Asymmetrische 1,2-Funktionalisierung von racemischen Allenen.

lung von racemischen Allenen gelang in Gegenwart von Iodbenzol und dem chiralen Palladium(0)-Katalysator durch Carbopalladierung des Allens mit der oxidativen addierenden Spezies (d.h. Ph-Pd-I), anschließende thermodynamisch kontrollierte Äquilibrierung der beiden diastereomeren Allylpalladium-Intermediate und schließlich nucleophile Addition an die sterisch bevorzugte Allylpalladiumspezies. Eine sehr hohe Enantioselektivität wurde in der Reaktion von ( $\pm$ )-1-Phenyl-1,2-butadien mit Iodbenzol und Natriumdimethylmalonat in Gegenwart des Katalysatorsystems  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}] / \mathbf{44}$  erhalten. Ähnliche asymmetrische Induktionen wurden auch mit anderen Liganden wie Binap und Mod-Diop erzielt.

### 5.3. Asymmetrische Heck-Reaktionen

Sowohl bei inter- als auch intramolekularen Varianten der katalytischen asymmetrischen Heck-Reaktion wurden ausgezeichnete Enantioselektivitäten erzielt, vor allem mit Binap- und Phox-Liganden.<sup>[160]</sup> Die Reaktion von Dihydrofuran mit Aryl- oder Alkenyltriflaten hat sich zu einem Standardtest zur Untersuchung von neuen Liganden für intermolekulare Heck-Reaktionen entwickelt. Ein häufig auftretendes Problem bei dieser Reaktion ist die Isomerisierung der Doppelbindung, da sich das kinetisch kontrolliert entstehende Regiosomerkomplex **V** in den stabileren Vinylether **VI** umlagern kann (Tabelle 3). Während Binap und andere Diphosphanliganden typischerweise einen Vinylether **VI** ergeben, ist in Gegenwart von P,N-Liganden wie Fc-Phox (**15**) die Bildung eines 2,5-Dihydroderivats **V** bevorzugt. Aufbauend auf vielversprechenden Ergebnissen mit den 1,1'-P,N-Ferrocenylphosphanyloxazolinliganden **45** (1,1'-Fc-Phox, Tabelle 3, Eintrag 1),<sup>[161]</sup> fanden Hou und Mitarbeiter, dass das 1,1'-

**Tabelle 3:** Asymmetrische intermolekulare Heck-Reaktion.



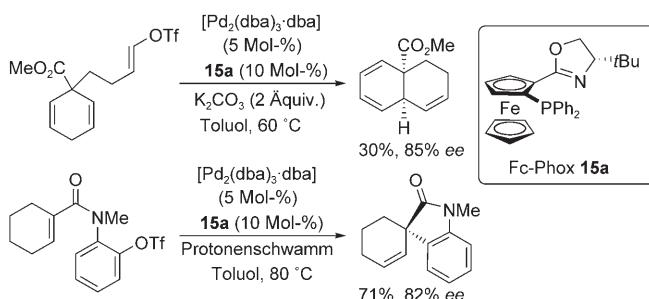
Nr.	X	Pd-Komplex (Mol-%)	L* (Mol-%)	V/VI	Ausb. V [%]	ee V [%]	Lit.
1	O	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}]$ (3)	<b>45</b> (6)	> 98:2	75 <sup>[a]</sup>	92.1	[161]
2	O	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.5)	<b>46a</b> (3)	95:5	85 <sup>[a]</sup>	97	[162]
3	NR	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5)	<b>46a</b> (5)	95:5	68	98	[163]
4	O	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}]$ (1.5) <sup>[b]</sup>	<b>46b</b> (3)	8:92	–	–	[162]
5	O	$[\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}]$ (3)	<b>15a</b> (6)	–	52 <sup>[c]</sup>	99	[164]

[a] Bestimmt durch Gaschromatographie. [b] Reaktion in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . [c] **Vla** wurde in 21 % Ausbeute ebenfalls isoliert.

Diphosphan-2-oxazolinferrocen **46a** hohe Regio- (**V/VI** = 95:5) und Enantioselektivitäten in der intermolekularen Heck-Phenylierung von 2,3-Dihydrofuran<sup>[162]</sup> (97 % ee, Eintrag 2) und *N*-Methoxycarbonyl-2-pyrrolin (98 % ee, Eintrag 3) ermöglicht.<sup>[163]</sup> Im Unterschied zur P,N-Koordinationsweise des Liganden **45** fungieren die Diphosphanyloxazoline **46** als zweizähnige P,P-Liganden, wie durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie und Röntgenbeugung aufgeklärt wurde. Es war festzustellen, dass die Regioselektivität sehr stark von der Palladiumquelle, der Art des Lösungsmittels und den elektronischen Eigenschaften der Phosphangruppen abhängt. Zum Beispiel wurde mit  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}]$  eine umgekehrte Regioselektivität wie mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  beobachtet, insbesondere wenn elektronenreiche Phosphane wie **46b** eingesetzt wurden (Tabelle 3, Eintrag 4). Während das 2,5-Dihydroderivat **V** unabhängig von der Palladiumquelle oder den elektronischen Eigenschaften des Phosphans stets mit hohem Enantiomerenüberschuss erhalten wurde (meist > 90 % ee), entstanden die Allylether **VI** in allen Fällen nur mit geringen ee-Werten (bis zu 48 %). Es wurde vermutet, dass bei Verwendung von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  als Palladiumquelle das nucleophile Acetat-Ion die Dissoziation des Metall-Olefin-Komplexes zur Bildung des Produkts **V** erleichtert. Mit  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}]$  kann dieser nucleophile Angriff nicht stattfinden, sodass die Insertion von Palladium in die Olefingruppe mit anschließender  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung zum Produkt **VI** führt.

Guiry und Mitarbeiter konnten zeigen, dass 1,2-P,N-Ferrocenylphosphanyloxazoline (1,2-Fc-Phox) in inter-<sup>[164]</sup> und intramolekularen Heck-Reaktionen<sup>[165]</sup> wirksam sind. Der sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyl-substituierte Ligand **15a** ergab hohe Enantioselektivitäten in der Phenylierung von 2,3-Dihydrofuran (99 % ee, Tabelle 3, Eintrag 5), bei allerdings geringerer Regioselektivität und Reaktivität (14 Tage bei 110 °C). Der gleiche Ligand **15a** ergab außerdem bis zu 85 % ee in intramolekularen Heck-Reaktionen zur Bildung von spirocyclischen Lactamen und *cis*-Decalininen (Schema 42). Der *tBu*-substituierte Ligand **15a** ergab bei den

inter- wie auch intramolekularen Varianten höhere Reaktivitäten als das *iPr*-Derivat. Auf diesen Sachverhalt hatten bereits Pfaltz und Mitarbeiter in ihrer richtungweisenden Studie zu Phox-Liganden hingewiesen.<sup>[166]</sup>

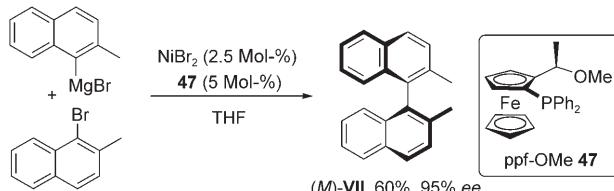


**Schema 42.** Asymmetrische intramolekulare Heck-Reaktion.

#### 5.4. Asymmetrische Suzuki-Miyaura-Reaktion und andere asymmetrische Kreuzkupplungen

##### 5.4.1. Enantioselektive Synthese von axial-chiralen Verbindungen

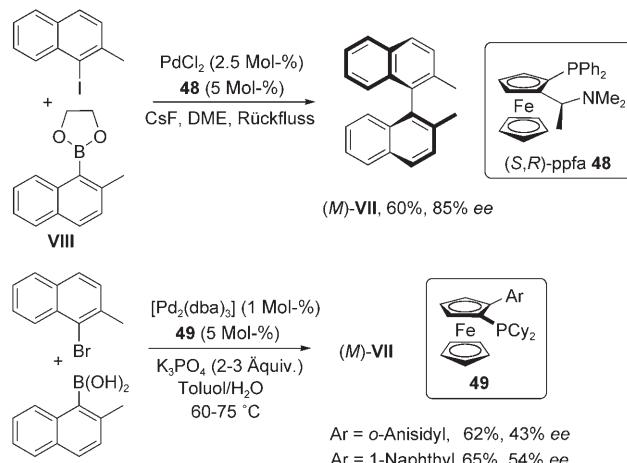
In Anbetracht der großen Bedeutung von axial-chiralen Biarylspezies als chirale Auxiliare und Liganden sowie als Strukturelemente in biologisch aktiven Verbindungen werden katalytische enantioselektive Methoden zur Synthese solcher Spezies intensiv erforscht.<sup>[167]</sup> Eine besondere Herausforderung ist nach wie vor die direkte asymmetrische Knüpfung von C-C-Biaryl-Bindungen aus achiralen Substraten, da es generell schwierig scheint, zwei sterisch gehinderte Arene zu kuppeln. Basierend auf Arbeiten von Kumada et al.<sup>[168]</sup> berichteten Hayashi, Ito und Mitarbeiter über die erste hoch atropenantioselektive Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Aryl-Grignard-Reagentien (Kumada-Kreuzkupplung) mit einem Katalysatorsystem aus  $\text{NiBr}_2$  ( $\leq 5 \text{ Mol-}\%$ ) und dem planar-chiralen Ferrocenylphosphoran ppf-OMe (**47**). Damit gelang die Synthese von axial-chiralen Binaphthalinen wie **VII** mit bis zu 95% ee (Schema 43).<sup>[169]</sup>



**Schema 43.** Atropenantioselektive Kumada-Kreuzkupplung.

Aufbauend auf dieser wegweisenden Studie sind zahlreiche Methoden zur enantioselektiven Biaryl kupplung beschrieben worden. Zu einer der wichtigsten Methoden zum Aufbau der C-C-Biaryl-Bindung entwickelte sich die sehr vielseitige und umweltschonende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung.<sup>[170]</sup> In ersten Untersuchungen fanden Cammidge und Mitarbeiter,<sup>[171]</sup> dass die Suzuki-Kreuzkupplung von 1-Iod-2-methylnaphthalin mit dem (2-Methyl-1-naphthyl)-

boronsäureester **VIII** in Gegenwart des Hayashi-Liganden ppfa (**48**) das  $C_2$ -symmetrische Binaphthalin **VII** mit 85% ee liefert (Schema 44). Anders als in der Kumada-Kupplung, in der wiederum der Ligand **48** unwirksam war, ergab der ppf-

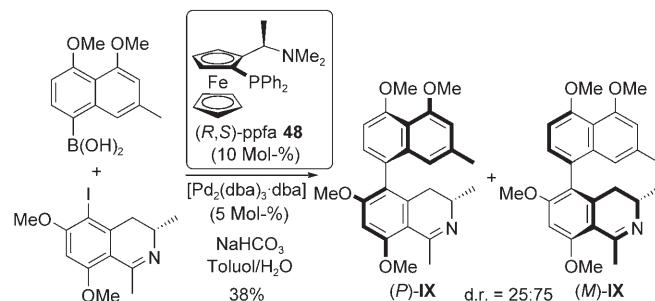


**Schema 44.** Atropenantioselektive Suzuki-Kreuzkupplung.

OMe-Ligand **47** in dieser Umsetzung sehr geringe Enantioselektivitäten. Es wurde vermutet, dass die hohe Donorfähigkeit der NMe<sub>2</sub>-Gruppe (verglichen zur OMe-Gruppe) die Koordination an das Bor-Atom erleichtert. Josiphos, bppfa und andere P,P-Ferrocenliganden waren unwirksam, was die Annahme untermauert, dass P,N-Liganden für diese Umwandlung optimal sind. Die Anwendungsbreite dieser Methode ist in Folgestudien deutlich erweitert worden.<sup>[172]</sup>

Johannsen und Mitarbeiter setzten die neu entwickelten elektronenreichen Arylferrocenylphosphane **49** (Mopf) als Liganden in der Pd-katalysierten Synthese der Binaphthyl-verbindung **(M)-VII** ein (Schema 44).<sup>[42a]</sup> Die Enantioselektivität hängt geringfügig vom Arylsubstituenten in **49** ab und liegt gewöhnlich zwischen 43 und 54% ee.

Der chirale Ligand ppfa (**48**) wurde verwendet, um die Diastereoselektivität der Suzuki-Kreuzkupplung zwischen einem chiralen 5-Iodosochinolin und einer Naphthylboronsäure zur Synthese der gegen Leishmanien wirkenden Alkalioide Ancistroealain A [(*P*)-**IX**] und Ancistrotanzanin B [(*M*)-**IX**] zu steigern.<sup>[173]</sup> Mit (*R,S*)-ppfa (**48**) wurde ein Atropisomerenverhältnis von 75:52 zugunsten von (*M*)-**IX** erhalten (Schema 45), während mit einem achiralen Kataly-

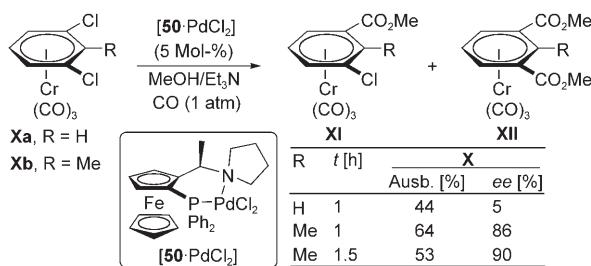


**Schema 45.** Diastereoselektive Suzuki-Kreuzkupplung.

sator ein umgekehrtes Verhältnis resultierte. Der enantiomere Ligand (*S,R*)-ppfa (*ent*-**48**) zeigte keine nennenswerte Differenzierung (d.r. 51:49).

### 5.4.2. Enantioselektive Synthese von planar-chiralen (Aren)chrom-Komplexen

Die Erzeugung von planar-chiralen Strukturen durch Desymmetrisierung von *meso*-(Aren)chrom-Komplexen mithilfe von Kreuzkupplungen wurde 1993 in einer bahnbrechenden Studie von Uemura, Hayashi und Mitarbeitern beschrieben. Bis zu 31 % *ee* wurden durch die Suzuki-Desymmetrisierung von 1,2-Dichlorbenzol-Cr(CO)<sub>3</sub> in Gegenwart des ppfa-Liganden erzielt.<sup>[174]</sup> In einer nachfolgenden Studie zeigten Schmalz und Mitarbeiter, dass sich 1,2-Dichlorbenzol-Cr(CO)<sub>3</sub> durch enantioselektive Pd-katalysierte Methoxycarbonylierung in Gegenwart des Pyrrolidin-ppfa-Liganden **50** mit bis zu 95 % *ee* desymmetrisieren lässt.<sup>[175]</sup> Die Methode wurde außerdem auf die katalytische enantioselektive Monomethoxycarbonylierung von 1,3-Dichloraren-Chr(CO)<sub>3</sub>-Komplexen **X** übertragen (Schema 46).<sup>[176]</sup> Der



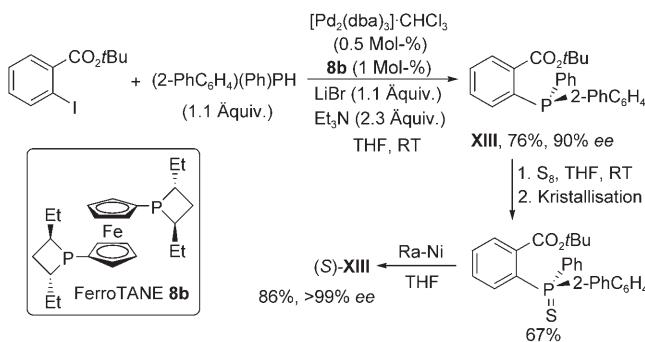
**Schema 46.** Pd-katalysierte asymmetrische Methoxycarbonylierung von 1,3-Dichloraren-Chrom-Komplexen.

vorab gebildete Komplex **[50-PdCl<sub>2</sub>]** (5 Mol-%) induzierte die Umsetzung von **X** unter 1 atm CO-Druck zur Bildung der planar-chiralen Produkte **XI** in bis zu 90 % *ee*. Ein Alkylsubstituent an C-2 verursachte eine effektive Differenzierung der beiden enantiotopen Chloratome, wohingegen das unsubstituierte Substrat **Xa** (R=H) mit nur 5 % *ee* reagierte. Die besten Ergebnisse wurden mit dem 2-Methylderivat **Xb** erzielt. Als Nebenprodukt entstehen größere Mengen des bismethoxycarbonylierten Produkts **XII**, dessen Bildung sich positiv auf die Enantioselektivität auswirkt. Dieser Befund lässt den Schluss zu, dass auf die anfängliche Methoxycarbonylierung eine kinetische Racematspaltung folgt. Im Unterschied zu diesen Ergebnissen zeigt der Katalysator **[50-PdCl<sub>2</sub>]** keine nennenswerte asymmetrische Induktion (16 % *ee*) in der Pd-katalysierten Kreuzkupplung von 1,2-Dichlorbenzol-Cr(CO)<sub>3</sub> mit stabilisierten Vinylaluminiumreagentien.<sup>[177]</sup>

### 5.4.3. Enantioselektive Synthese von Phosphanen mit stereogenem P-Atom

Trotz eines steigenden Interesses an chirogenen P-Liganden in der asymmetrischen Katalyse<sup>[178]</sup> existieren nur wenige Methoden, um solche Verbindungen in enantiome-

renreiner Form zu erhalten.<sup>[179]</sup> In einer neueren Studie entwickelten Helmchen und Mitarbeiter eine Methode zur enantioselektiven C-P-Kreuzkupplung von prochiralen Diarylphosphanen mit *ortho*-substituierten Iodarenen (Schema 47). Bis zu 93 % *ee* wurden mit einem *in situ* erzeugten



**Schema 47.** FerroTANE/Pd-katalysierte enantioselektive C-P-Kreuzkupplung.

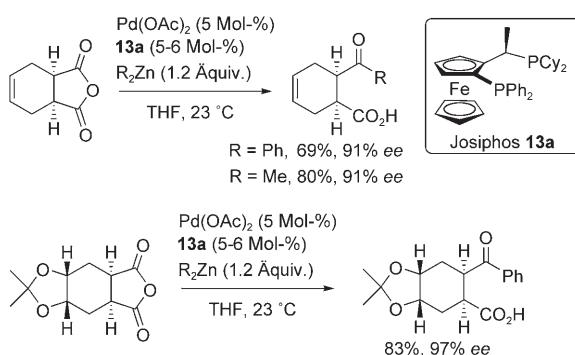
Katalysatorsystem aus Et<sub>3</sub>E-FerroTANE (**8b**) (0.5 Mol-%) und **[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]·HCl** (1 Mol-%) erzielt. In den meisten Fällen wurde gefunden, dass Zusätze von LiBr (1.1 Äquiv.) die Reaktion beschleunigen und die Enantioselektivität erhöhen. Das enantiomerenreine Phosphan (*S*)-**XIII** (>99 % *ee*) wurde nach Umsetzung mit Schwefel, Kristallisation des gebildeten Phosphansulfids und Desulfurierung mit Raney-Nickel erhalten. Die Methode wurde auch zur diastereoselektiven Phosphanierung eines chiralen *ortho*-Iodaryloxazolins (d.r. bis zu 13:1) als ein neuartiger Syntheseweg zu Phox-Liganden mit chirogenem Phosphor verwendet.

Sehr viel niedrigere Enantioselektivitäten wurden in der Palladium-katalysierten Phosphanierung von Aryliodiden mit sekundären Phosphanboranen in Gegenwart von Ferrocenliganden wie Et<sub>3</sub>E-FerroTANE (**8b**, 12 % *ee*),<sup>[181]</sup> ppfa (**50**, racemisches Produkt)<sup>[181]</sup> oder *t*Bu-Josiphos (**13b**, 10 % *ee*) erreicht.<sup>[182]</sup>

### 5.5. Desymmetrisierung von prochiralen *meso*-Verbindungen

#### 5.5.1. Desymmetrisierung von Anhydriden

Chirale Ferrocenliganden wurden zur asymmetrischen Desymmetrisierung von prochiralen *meso*-Verbindungen eingesetzt, um so eine Strategie zur einstufigen Synthese von Produkten mit zwei oder mehr aufeinander folgenden Stereozentren zu realisieren. Mithilfe des kommerziell erhältlichen Josiphos-Liganden **13a** gelang Rovis und Mitarbeitern die Palladium-katalysierte enantioselektive Alkylierung von cyclischen Anhydriden mit Diphenylzink (Schema 48).<sup>[183]</sup> Mehrere Bernsteinsäureanhydride wurden in Gegenwart von **Pd(OAc)<sub>2</sub>/13a** phenyliert und ergaben die desymmetrisierten  $\gamma$ -Ketosäuren mit 89–97 % *ee*. Die Umsetzung mit Dimethylzink als Kupplungspartner erforderte katalytische Mengen von 4-Fluorstyrol als Promotor. Die Methylketone entstanden in diesem Fall mit bis zu 91 % *ee*.



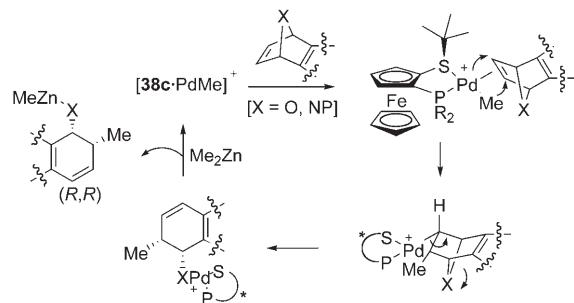
**Schema 48.** Enantioselektive alkylierende Desymmetrisierung von meso-Bernsteinsäureanhydriden.

### 5.5.2. Desymmetrisierung von heterobicyclischen Alkenen

Die Arbeitsgruppe um Lautens leistete wichtige Beiträge zur Entwicklung von Übergangsmetallkatalysierten Methoden für enantioselektive Ringöffnungen von heterobicyclischen *meso*-Verbindungen.<sup>[184]</sup> Beispielsweise gehört die Pd-katalysierte nucleophile Ringöffnung mit Dialkylzinkreaktien, die erstmals im Jahr 2000 unter Verwendung von Tol-Binap und Phox als chirale Liganden beschrieben wurde,<sup>[185]</sup> zu den wichtigsten desymmetrisierenden C-C-Kupplungen. Untersuchungen des Reaktionsmechanismus gaben klare Hinweise, dass chirale kationische Alkylpalladium(II)-Spezies  $[L_2PdR]^+$  an der entscheidenden enantioselektiven Carbopalladierung des Alkens beteiligt sind.<sup>[186]</sup> In Anlehnung an diese Befunde haben wir definierte kationische Palladiumkatalysatoren mit PS-Koordination entwickelt, deren Strukturen den vermuteten aktiven katalytischen Spezies entsprechen.<sup>[187]</sup> Der Einfluss der Substitution am Phosphor wurde ausführlich untersucht, und es zeigte sich, dass Methylpalladium(II)-Komplexe der Fusulphos-Liganden sehr effiziente Katalysatoren für die enantioselektive alkylierende Ringöffnung von *meso*-Oxabenzonorbornadienen sind. Besonders reaktiv und enantioselektiv war ein Komplex des Fusulphos-Liganden **38c**, der eine Dicyclohexylphosphanylgruppe trägt (Schema 49). Der optimierte kationische Katalysator  $[(38c)Pd(Me)]^+$ , der *in situ* aus  $[(38c)Pd(Me)(Cl)]$  durch Behandlung mit äquimolaren Mengen des Brookhart-Reagens  $NaB(Ar^F)_4$  [ $Ar^F = 3,5-(CF_3)_2C_6H_3$ ] erzeugt wurde, lieferte unter sehr milden Bedingungen ( $-25^\circ C$  bis Raumtem-

peratur) und bei niedriger Katalysatorbeladung (0.5 Mol-%) die Ringöffnungsprodukte in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (94 bis 99 % *ee*). Interessanterweise ermöglichte die außergewöhnliche Reaktivität dieses Katalysators auch die hoch enantioselektive Ringöffnung von wenig reaktiven Substraten wie Azabenzonorbornadienen und oxabicyclischen [2.2.1]-Alkenen.

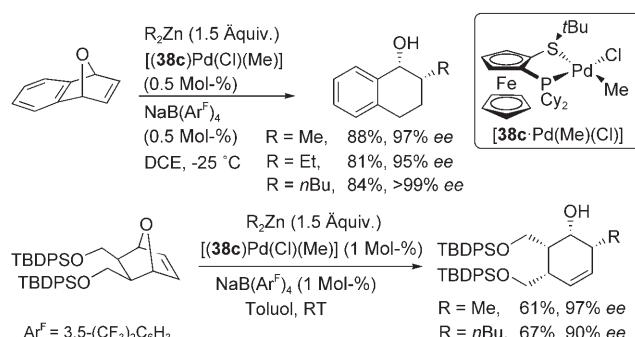
Anhand von DFT-Rechnungen (B3LYP) und Röntgenstrukturanalysen von Palladium-Komplexen, einschließlich des vermuteten katalytisch aktiven kationischen Methyl-Pd-Komplexes, wurde postuliert, dass das bicyclische Alken mit seiner sterisch leichter zugänglichen *exo*-Seite in *trans*-Stellung zum Phosphor an das Palladiumatom koordiniert, sodass die Heteroatombrücke auf der gegenüberliegenden Seite der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppe angeordnet wird (Schema 50).<sup>[188]</sup> Somit scheint der starke *trans*-Einfluss der Phosphangruppe in Kombination mit der sterisch anspruchsvollen Umgebung des am Palladium gebundenen stereogenen Schwefelatoms ausschlaggebend für die hohe asymmetrische Induktion der Fusulphos-Liganden zu sein.



**Schema 50.** Vorgeschlagener Mechanismus der Fusulphos/Pd-katalysierten Ringöffnung von heterobicyclischen Alkenen.

Hou und Mitarbeiter berichteten über die Pd-katalysierte asymmetrische Ringöffnung von Oxabenzonorbornadienen mit Organozinkhalogeniden als Nucleophile und einer Reihe von chiralen Phosphanyloxazolinen als chirale Liganden (Phox-Liganden).<sup>[189]</sup> Die höchsten Enantioselektivitäten zeigte der kommerziell erhältliche *iPr*-Phox-Ligand, der die 1,2-Dihydronaphthalen mit bis zu 96 % *ee* lieferte, während der verwandte Ferrocenligand Fc-Phox (**15a**; siehe Struktur in Tabelle 3) weniger wirksam war (66 % *ee*).

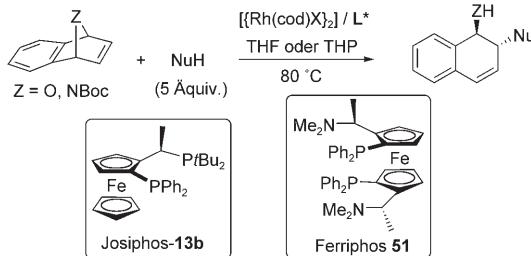
Eine wichtige Desymmetrisierungsmethode ist die von Lautens und Mitarbeitern beschriebene Rhodium-katalysierte enantioselektive Ringöffnung von heterobicyclischen Alkenen mit weichen Nucleophilen.<sup>[190]</sup> Der Rhodium(I)-Komplex von *tBu*-Josiphos (**13b**) katalysierte die Ringöffnung von oxa- und azabicyclischen Alkenen mit Alkoholen, Aminen, Malonaten und Carboxylaten zu regio- und diastereoselektiven 1,2-*trans*-Produkten in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten. Um die Enantioselektivität zu verbessern und eine Katalysatorvergiftung durch die Amin-Nucleophile zu verhindern,<sup>[191]</sup> wurden Halogenide als Additive eingesetzt.<sup>[192]</sup> Damit verliefen Ringöffnungen mit aliphatischen Aminen mit hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (Tabelle 4, Eintrag 1). Dar-



**Schema 49.** Fusulphos/Pd-katalysierte asymmetrische Ringöffnung von bicyclischen Alkenen; TBDSO = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

über hinaus führte ein Austausch des Chloridliganden am Rhodiumkatalysator durch Iodid zu einer deutlich höheren Reaktivität und Enantioselektivität in Reaktionen mit aromatischen Aminen, Malonaten (Tabelle 4, Eintrag 2), Carboxylaten und Phenolderivaten (Eintrag 3). Dadurch war es möglich, extrem niedrige Katalysatorbeladungen einzusetzen (0.01 Mol-%).

**Tabelle 4:** Rh-katalysierte asymmetrische Ringöffnung von heterobicyclischen Alkenen mit weichen Nucleophilen.



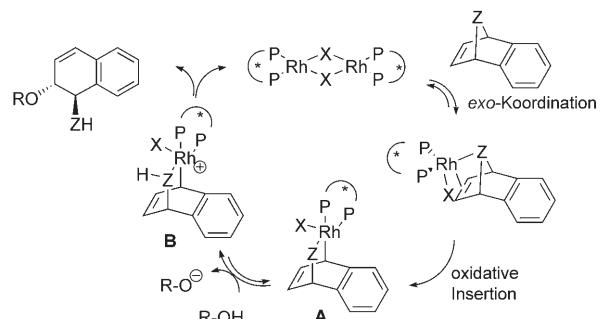
Nr.	Z	NuH	[RhX] (Mol-%)	$\text{L}^*$ (Mol-%)	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	O	$\text{Bn}_2\text{NH}^{[a]}$	RhI (1)	<b>13 b</b> (1.5)	86	99	[192]
2	O	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$	RhI (1)	<b>13 b</b> (1.5)	93	98	[192]
3	O	<i>o</i> -Fluorophenol	RhI (1)	<b>13 b</b> (1.5)	86	99	[192]
4	NBoc	Pyrrolidin <sup>[b]</sup>	RhCl (5)	<b>51</b> (11)	78	> 99	[193]
5	NBoc	Piperidin	RhCl (5)	<b>51</b> (11)	83	97	[193]
6	NBoc	Anilin	RhCl (5)	<b>51</b> (11)	96	96	[193]

[a]  $\text{NH}_4\text{I}$  (2.5 Mol-%) wurde als Additiv eingesetzt. [b]  $\text{Et}_3\text{NHC}\text{l}$  (1 Äquiv.) wurde als Additiv eingesetzt.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde diese Methode auf die asymmetrische ringöffnende Addition von aliphatischen und aromatischen Aminen an *N*-Boc-Azabenzo-norbornadiene übertragen.<sup>[193]</sup> Als chiraler Ligand wurde das  $C_2$ -symmetrische Ferriphos **51** verwendet (Tabelle 4, Einträge 4–6). Reaktivität und Enantioselektivität (94–99 % ee) hingen entscheidend von der Art und eingesetzten Menge (2.2 Äquiv. bezogen auf Rh) des Liganden ab. Bei diesem Katalysatorsystem führten Iodidzusätze ebenfalls zu höheren Reaktivitäten, allerdings sanken die Enantioselektivitäten. Kleine Amine wie Dimethylamin und Pyrrolidin (Tabelle 4, Eintrag 4), die relativ fest an den Katalysator binden können, benötigen ein Ammoniumhydrochlorid als Additiv, um hohe Enantioselektivitäten zu erzielen. Andere Stickstoffnucleophile erfordern dagegen keine Additive (Tabelle 4, Einträge 5 und 6).

Es wurden etliche Untersuchungen vorgenommen, um Einblick in den stereochemischen Verlauf der Ringöffnungen zu erhalten und um die Ursachen für die hohen Reaktivitäten und Enantioselektivitäten in Gegenwart der Diphosphanliganden **13b** und **51** aufzudecken.<sup>[193, 194]</sup> Die höchsten Reaktivitäten und Enantioselektivitäten wurden gefunden, wenn die beiden Phosphangruppen im Josiphos-Liganden elektronenreich und unterschiedlich groß sind, wobei sich das größere Phosphan an der benzylichen Position befinden muss. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Planar-chiralität von **13b** der maßgebliche Faktor ist, der die Richtung der asymmetrischen Induktion bestimmt. Nach dem

vorgeschlagenen Arbeitsmodell fungiert eine oxidative Insertion in die C-Z-Bindung, die unter Konfigurationserhaltung die Rhodium(III)-Spezies **A** liefert, als der entscheidende enantiodiskriminierende Schritt (Schema 51). Auf-



**Schema 51.** Arbeitsmodell für die Rh-katalysierte asymmetrische Ringöffnung. Z = O, NBoc.

grund der freigesetzten Ringspannung sollte dieser Schritt irreversibel sein. Ein Protonentransfer vom Nucleophil zum Komplex **A** unter Bildung von **B** könnte zwei Spezies zugleich aktivieren: das Allylrhodiumintermediat, das dabei elektrophiler wird, sowie das Nucleophil, das durch die Deprotonierung nucleophiler wird. Ein nucleophiler *anti*-Angriff am Intermediat **B** liefert schließlich das Endprodukt und bildet den Rhodiumkatalysator zurück (Schema 51).

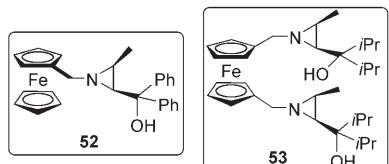
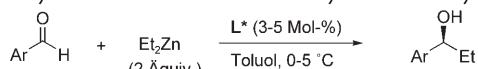
## 6. Asymmetrische metallvermittelte Additionen an Carbonylverbindungen und Imine

### 6.1. Enantioselektive nucleophile Addition an Aldehyde und Imine

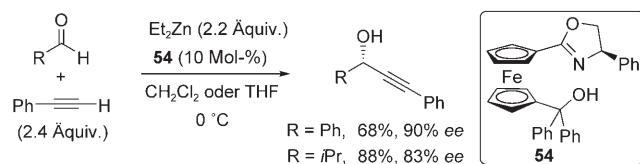
#### 6.1.1. Addition von Organozink- und Organoborreatagentien an Aldehyde und Aldimine

Die Addition von Diethylzink an aromatische Aldehyde ist der am häufigsten untersuchte Typ einer katalytischen asymmetrischen 1,2-Addition von metallorganischen Spezies an Carbonylverbindungen.<sup>[195]</sup> Oguri und Mitarbeiter hatten 1983 die wichtige Entdeckung gemacht,<sup>[196]</sup> dass (*S*)-Leucinol die Reaktion von Diethylzink an Benzaldehyd katalysiert. Es folgten ausführliche Studien mit dem 3-Dimethylaminoisoborneolliganden (daib),<sup>[197]</sup> die zahlreiche Tests mit hunderten von Liganden nach sich zogen, insbesondere mit chiralen Aminoalkoholen und anderen zweizähnigen N,O-Liganden. Unter mehreren erst kürzlich entwickelten Ferrocenliganden<sup>[144, 198]</sup> zeichnen sich vor allem die Ferrocenylaziridinoligoalcohole **52** und **53** durch Enantioselektivitäten über 90 % ee in Umsetzungen von aromatischen Aldehyden aus (Tabelle 5).  $C_1$ - und  $C_2$ -symmetrische Liganden führen zu sehr ähnlichen Ergebnissen. In einem anderen Fall lieferte die enantioselektive Addition von Phenylacetylen an aromatische und aliphatische Aldehyde in Gegenwart von Diethylzink und dem 1,1'-disubstituierten Oxazolinhydroxyalkylferrocen **54** die Propargylalkohole mit 54–93 % ee (Schema 52).<sup>[199]</sup>

**Tabelle 5:** Asymmetrische Addition von Diethylzink an Aldehyde.



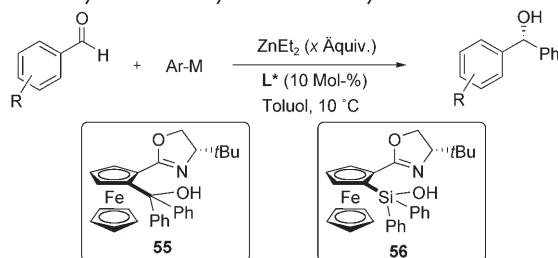
Nr.	Ar	L* (Mol-%)	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	Ph	52 (3)	97	92.7	[198b]
2	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52 (3)	89	98.8	[198b]
3	Ph	53 (5)	91	92.6	[198d]
4	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53 (5)	84	99.5	[198d]



**Schema 52.** Asymmetrische Addition von Phenylacetylen an Aldehyde.

Aryltransferreaktionen wurden weit weniger untersucht als Additionen von Diethylzink. Bolm und Mitarbeiter beschrieben 2002 die zinkvermittelte enantioselektive Addition von Arylboronsäuren an Aldehyde in Gegenwart des Ferrocenyloxazolincarbinols **55** zur Synthese von Diarylmethanlderivaten mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (meist über 90% ee).<sup>[200]</sup> Es wurde gefunden, dass geringe Zusätze von Dimethoxypoly(ethylenglycol) (DiMPEG) zu deutlich höheren ee-Werten führen. Die Synthesemethode konnte bei gleichbleibender Reaktivität und Enantioselektivität zur Herstellung von Gramm-Mengen (10 mmol) chiraler Diarylmethanlderivate genutzt werden (Tabelle 6, Einträge 1 und 2).<sup>[201]</sup> Der selektivitätssteigernde

**Tabelle 6:** Asymmetrische Synthese von Diarylmethanlderivaten.



Nr.	R	ArM (Äquiv.)	x [Äquiv.]	L*	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	4-Cl	PhB(OH) <sub>2</sub> (2.4) <sup>[a]</sup>	7.2	55	93	96	[201]
2	4-Me	PhB(OH) <sub>2</sub> (2.4) <sup>[a]</sup>	7.2	55	94	96	[201]
3	4-Ph	Ph <sub>3</sub> B (1)	3	55	88	98	[204]
4	4-Cl	Ph <sub>3</sub> B (1)	3	55	98	97	[204]
5	4-Cl	Ph <sub>3</sub> B (1)	3	56	73	88	[40]
6	2-Br	Ph <sub>2</sub> Zn (0.65)	1.3	56	70	84	[40]

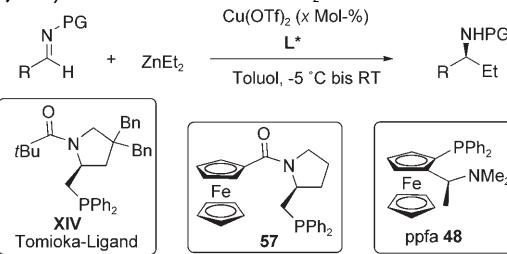
[a] DiMPEG (10 Mol-%) wurde als Additiv eingesetzt.

Effekt von DiMPEG wurde auch bei der Addition von Diphenylzink (in Kombination mit Diethylzink) beobachtet.<sup>[202]</sup> Zudem konnte in Gegenwart dieses Additivs die Katalysatorbeladung um den Faktor zehn verringert werden (bis zu 93% ee mit 1 Mol-% **55**).<sup>[203]</sup>

Für die enantioselektive Synthese größerer Mengen von Arylphenylmethanlderivaten mit dem Katalysator **55** konnte das teure Diphenylzink durch billiges und einfacher zu handhabendes Triphenylboran ersetzt werden (Tabelle 6, Einträge 3 und 4).<sup>[204]</sup> Im Zuge der anhaltenden Suche nach neuen Katalysatoren für diese Reaktion entwickelten Bolm und Mitarbeiter kürzlich das chirale Organosilanol **56**<sup>[40]</sup> (mit der gleichen Oxazolinylferrocen-Struktur wie **55**) und untersuchten dessen katalytische Eigenschaften in asymmetrischen Phenyltransferreaktionen an Aldehyde mit Zinkaryl- oder Borarylreagentien (Tabelle 6, Einträge 5 und 6). Die Enantioselektivitäten, die bei dieser erstmaligen Anwendung chiraler Organosilanole in der asymmetrischen Katalyse erzielt wurden, waren etwas niedriger als mit dem Carbinol **55** (87–97% ee mit **55** und 83–88% ee mit **56**).

Trotz der herausragenden Bedeutung chiraler Amine in der organischen Chemie wurde die Addition von Organometallreagentien an Imine sehr viel seltener beschrieben als die Addition an Aldehyde. Ein Grund ist sicher die deutlich geringere Elektrophilie der Imine. In Anlehnung an die richtungsweisenden Arbeiten von Tomioka und Mitarbeitern,<sup>[205]</sup> die über ausgezeichnete Ausbeuten und Enantioselektivitäten (meist über 90% ee) in der Cu<sup>II</sup>-katalysierten Addition von Diethylzink an N-Tosylimine aromatischer Aldehyde in Gegenwart des Prolin-basierten Amidophosphoranliganden **XIV** berichteten (Tabelle 7, Eintrag 1), entwickelten

**Tabelle 7:** Asymmetrische Addition von Et<sub>2</sub>Zn an Imine.

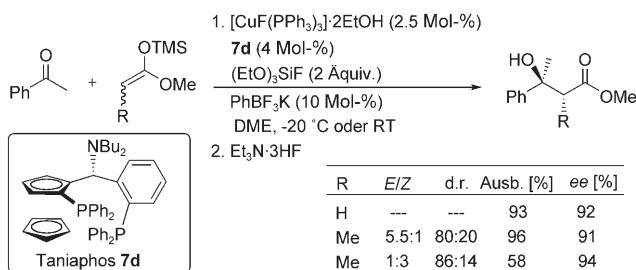


Nr.	R	P	x	L*	Ausb.	ee	Lit.
1	Ph	Ts	1	XIV (1.3)	94	90	[205]
2	Ph	Ts	3	57 (4)	94	86	[206]
3	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ts	3	57 (4)	94	83	[206]
4	Ph	P(O)Ph <sub>2</sub>	12	48 (6)	85	92	[207]
5	2-Furyl	P(O)Ph <sub>2</sub>	12	48 (6)	85	90	[207]

Wang und Mitarbeiter den verwandten, ebenfalls von Prolin abgeleiteten Ferrocenylamidophosphoranliganden **57** (Einträge 2 und 3), der allerdings in der gleichen Umsetzung schwächere Ergebnisse lieferte (79–86% ee).<sup>[206]</sup> Mittlere bis hohe Enantioselektivitäten (bis zu 97% ee) wurden bei der Addition von Diethylzink an N-Phosphonylimine erzielt, wenn Cu(OTf)<sub>2</sub>/ppfa (**48**) als Katalyzatorsystem eingesetzt wurde (Tabelle 7, Einträge 4 und 5).<sup>[207]</sup>

## 6.1.2. Aldol- und Mannich-Reaktionen

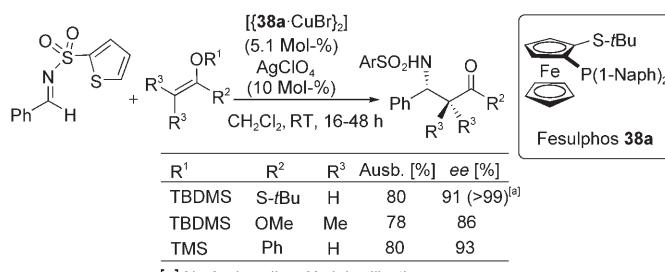
Während für die katalytische enantioselektive Aldoladdition an Aldehyde mittlerweile sehr ausgereifte Syntheseprotokolle verfügbar sind,<sup>[208]</sup> mangelt es an effizienten und allgemein anwendbaren Methoden für die katalytische asymmetrische Aldoladdition an einfache Ketone. Gründe hierfür sind in der niedrigeren Reaktivität und der sterisch und elektronisch einheitlicheren Struktur der Ketone zu suchen. Auf der Grundlage von mechanistischen Erkenntnissen zur CuF-katalysierten Aldolreaktion zwischen Ketonen und Trimethylsilylketenacetalen<sup>[209]</sup> entwarfen Shibasaki und Mitarbeiter kürzlich eine erste diastereo- und enantioselektive katalytische Aldoladdition von Silylketenacetalen an Ketone in Gegenwart des Taniaphos-Liganden **7d** ( $\text{NBu}_2$ -Taniaphos, Schema 53).<sup>[210]</sup> Es wurde nachgewiesen, dass der



**Schema 53.** Taniaphos/Cu-katalysierte asymmetrische Aldoladdition an Ketone.

sperrige Aminosubstituent in **7d** ( $\text{NBu}_2$ ) entscheidend für eine wirksame Enantioselektivität ist. Ganz verschiedene Arylalkyl- und Dialkylketone wurden mit sehr hohen Enantiomerenüberschüssen (78–94 % ee) umgesetzt. Die Diastereoselektivität war, unabhängig vom E/Z-Verhältnis des Nucleophils, ebenfalls sehr hoch (meist > 98:2). Shibasaki und Mitarbeiter fanden, dass ein Zusatz von  $\text{PhBF}_3\text{K}$  zu deutlich höheren Ausbeuten führte, nachdem zuvor schon bekannt war, dass ein durch Transmetallierung in situ gebildetes Kupferenolat als das aktive Nucleophil fungiert und dass eine stöchiometrische Menge des Additivs ( $\text{EtO})_3\text{SiF}$  hohe Reaktivitäten ermöglicht. Überlegungen zufolge wirkt  $\text{PhBF}_3\text{K}$  als Quelle für Fluoridionen und erzeugt das stark elektrophile Silylierungsreagens ( $\text{EtO})_3\text{SiF}$ , das vermutlich am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Katalyzyklus beteiligt ist.

Es wurde gezeigt, dass kationische Kupfer(I)-Komplexe von Fesulphos-Liganden als wirksame Lewis-Säurekatalysatoren in der Mannich-Reaktion von *N*-Sulfonyliminen wirken (Schema 54). Ein Katalysatorsystem aus dem dimeren Kupferbromid-Komplex des sperrigen Dinaphthylphosphans **38a** ( $[\{38\text{a}\cdot\text{CuBr}\}]_2$ ) und  $\text{AgClO}_4$  vermittelt die Addition von Silylenolethern von Ketonen, Estern und Thioestern an *N*-(2-Thienyl)sulfonylaldimine zur Bildung der entsprechenden  $\beta$ -Aminocarbonylderivate. Die Reaktionen verlaufen in guten Ausbeuten (58–91 %) und mit mittleren bis guten Enantioselektivitäten (61–93 % ee). Es wurden unterschiedliche Substitutionsmuster des am Imin-Stickstoff gebundenen Schwefelatoms getestet, wobei die 2-Thienylsulfonylgruppe die höchste Reaktivität und Enantioselektivität erzielte.<sup>[211]</sup>



[a] Nach einmaliger Umkristallisation.

**Schema 54.** Fesulphos/Cu-katalysierte asymmetrische Mannich-Addition an *N*-Sulfonylimine; TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Im Fall der Ester- und Thioesterprodukte konnte die Sulfonylamidgruppe durch Behandlung mit Mg in Methanol zu den freien Aminen entschützt werden.

## 6.2. Reduktive Kupplung von Alkinen und Carbonylverbindungen und verwandte Reaktionen

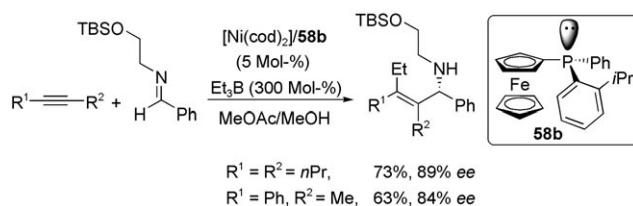
Reduktive oder alkylierende Nickel-katalysierte Kupplungen von Alkinen mit Aldehyden sind effiziente und stereoselektive Methoden zur Synthese von präparativ wertvollen Allylalkoholen.<sup>[212]</sup> Ein besonders effizientes Verfahren zur intramolekularen reduktiven Aldehydalkin-Cyclisierung mit  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{PBu}_3$  als Katalysator und  $\text{Et}_3\text{SiH}$  als Reduktionsmittel wurde von Montgomery und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[213]</sup> Intermolekulare Reaktionen gelingen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen jedoch nicht. Dagegen fanden Jamison und Mitarbeiter, dass mit dem gleichen Katalysatorsystem, aber nun in Gegenwart von  $\text{Et}_3\text{B}$  als Reduktionsmittel, die intermolekulare reduktive Kupplung von Alkinen und Aldehyden möglich ist.<sup>[214]</sup> Die gleiche Arbeitsgruppe entwickelte auch die erste katalytische enantioselektive Variante dieser Kupplung durch Verwendung von einzähnigen Phosphanen.<sup>[215]</sup> In Folgestudien wurde ausgehend von  $\text{FcPPH}_2$  ( $\text{Fc}$  = Ferrocenyl) als Leitstruktur eine neuartige Klasse von einzähnigen Ferrocenylphosphanen **58** mit chirogenem P-Atom entwickelt, die in mehreren intermolekularen Kupplungen eingesetzt wurden. Zum Beispiel wurde gefunden, dass der Ligand **58a** die Nickel-katalysierte reduktive Kupplung von aliphatischen internen Alkinen (Alkyl-C≡C-Alkyl') und Aldehyden zu den selektiv *E*-konfigurierten Allylalkoholen vermittelt (bei mittlerer Regioselektivität und Enantioselektivität) (Tabelle 8, Eintrag 1).<sup>[216]</sup> Dieses Verfahren wurde auf sehr elegante Weise in komplexen Naturstoffsynthesen angewendet.<sup>[217]</sup> Die desymmetrisierten Liganden **58b** und **58c**, die durch Ersatz einer Phenylgruppe durch eine 2-Isopropylphenyl- bzw. eine *o*-Tolylgruppe erhalten wurden, waren hoch wirksam in der reduktiven Kupplung von konjugierten Eninen mit Aldehyden (Tabelle 8, Eintrag 2)<sup>[218]</sup> und Ketonen (Einträge 3 und 4).<sup>[219]</sup> Diese Kupplungen liefern präparativ wertvolle 1,3-Diene mit steuergenem Carbinolzentrum mit hoher Regioselektivität, vollständiger *E*-Selektivität und mittlerer Enantioselektivität.

Die alkylierende intermolekulare Kupplung von Alkinen mit Iminen wurde erstmals 2003 durch Jamison und Patel beschrieben.<sup>[220]</sup> Unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen

**Tabelle 8:** Ni-katalysierte enantioselektive intermolekulare reduktive Kupplung von Alkinen und 1,3-Eninen mit Aldehyden und Ketonen.

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L*	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	Pr	Pr	iPr	H	58a	80	55	[216]
2	2-Propenyl	Et	p-Tol	H	58b	73	56	[218]
3	2-Propenyl	Et	p-Tol	Me	58c	71	64	[219]
4	2-Propenyl	Et	2-Naph	Me	58c	65	62	[219]

gehen Aldehyde reduktive Kupplungen ein, während Imine interessanterweise alkyliert werden (Transfer von Et anstelle von H vom Et<sub>3</sub>B). Die Iminkupplungen benötigen Methanol als Cosolvans. Die gleichen Autoren entwickelten anschließend eine enantioselektive Variante dieser Dreikomponentenreaktion durch Verwendung des Liganden **58b** mit chiralem P-Zentrum (Schema 55).<sup>[221]</sup> Wenn aliphatische Sub-

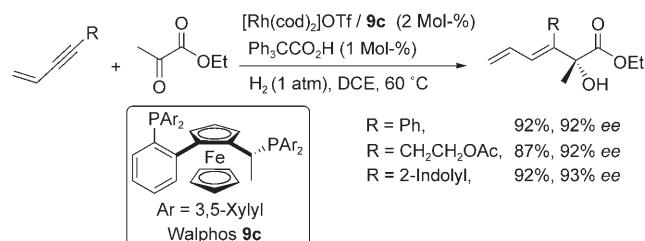


**Schema 55:** Ni-katalysierte asymmetrische alkylierende Kupplung von Alkinen mit Iminen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

stituenten am Stickstoff vorhanden waren, wurden gute bis exzellente Ausbeuten, hohe Regioselektivität, vollständige *E*-Selektivität und hohe Enantioselektivitäten (70–90 % *ee*) beobachtet. Eine TBSOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe am Stickstoff ermöglicht eine einfache Entschützung nach der Kupplungsreaktion, was einen direkten Zugang zu primären allylischen Aminen eröffnet, deren Maleinsäuresalze umkristallisiert werden können, wodurch sich die optische Reinheit auf > 99 % *ee* steigern lässt. Sowohl symmetrische Dialkylacetylene als auch unsymmetrische Alkine der allgemeinen Formel Ar-C≡C-Alkyl sind für diesen asymmetrischen Prozess geeignet.

Eine weitere fundamentale katalytische reduktive Methode zur Knüpfung von C-C-Bindungen ist die Rhodium-katalysierte reduktive Kupplung von konjugierten Enonen, Dienen, Eninen und Diinen an Carbonylpartner, wie sie durch Krische und Mitarbeiter beschrieben wurde.<sup>[222]</sup> Im Unterschied zu anderen hydrometallierenden reduktiven Kupplungen, die Silane oder Borane als Reduktionsmittel einsetzen, beruht diese Methode auf der Verwendung von elementarem Wasserstoff, was dazu führt, dass die Reaktionen hoch atomökonomisch sind. Zunächst wurde gefunden, dass das Katalysatorsystem [Rh(cod)<sub>2</sub>]OTf/Biphep die inter-

molekulare wasserstoffvermittelte reduktive Kupplung von 1,3-Eninen mit  $\alpha$ -Ketoaldehyden<sup>[223]</sup> und  $\alpha$ -Iminoestern<sup>[224]</sup> effizient katalysiert. Der Substratbereich der elektrophilen Komponente wurde anschließend auf  $\alpha$ -Ketoester erweitert (Schema 56).<sup>[225]</sup> Der Austausch des Biphep-Liganden gegen

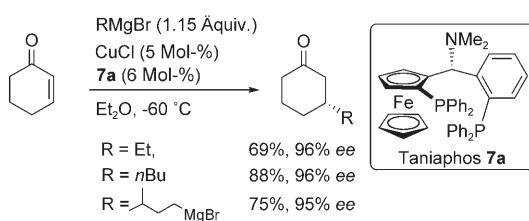


**Schema 56:** Walphos/Rh-katalysierte asymmetrische reduktive Kupplung von Eninen mit  $\alpha$ -Ketoestern.

(*R*)-Xylyl-Walphos (**9c**) führte zur ersten katalytischen enantioselektiven Variante dieser Reaktion,<sup>[225]</sup> die die entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyester mit vollständiger Regioselektivität und ausgezeichneten Enantioselektivitäten lieferte (meist > 90 % *ee*). Reaktionsgeschwindigkeit und chemische Ausbeute der Reaktion konnten durch Zusatz von Brønsted-Säuren, die vermutlich den Ketoester durch Protonierung aktivieren, stark erhöht werden.

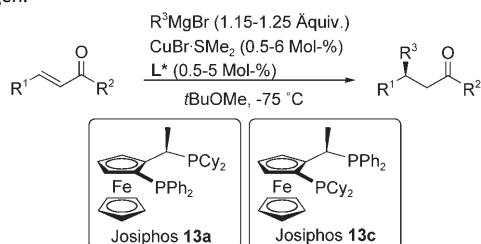
### 6.3. Konjugierte Addition an $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen

Die konjugierte Addition ist eine der leistungsfähigsten und am häufigsten eingesetzten Synthesemethoden zum Aufbau von C-C-Bindungen. In Einklang damit wurde eine Anzahl von effizienten chiralen Katalysatorsystemen zur enantioselektiven 1,4-Addition von Dialkylzinkreagentien<sup>[226]</sup> und Boronsäuren<sup>[227]</sup> an Michael-Acceptoren entwickelt. Andere metallorganische Reagenzien sind dagegen kaum in der Lage, hohe Stereoselektivitäten in dieser Reaktion zu erzielen. Ein Durchbruch auf diesem Gebiet gelang Feringa und Mitarbeitern 2004 durch Verwendung von Grignard-Reagenzien als Nucleophile anstelle von Dialkylzink. Damit wurden in der Kupfer-katalysierten asymmetrischen konjugierten Addition an aktivierte cyclische und acyclische Alkene Enantioselektivitäten > 95 % *ee* erzielt. Die entweder in situ erzeugten oder vorab hergestellten Kupfer(I)-Komplexe der chiralen Ferrocenyldiphospholanliganden der Taniaphos- oder Josiphos-Familie lieferten ausgezeichnete Enantioselektivitäten (meist 90–97 % *ee*) und hohe Regioselektivitäten (1,4- oder 1,2-Addition) in der Cu-katalysierten asymmetrischen konjugierten Addition von Grignard-Reagenzien an cyclische<sup>[228]</sup> und acyclische Enone.<sup>[229]</sup> Für die Addition an Cyclohexenon war Taniaphos (**7a**) am effizientesten (Schema 57), während sich bei acyclischen (*E*)-Enonen Josiphos (**13a**) als der beste Ligand erwies (Tabelle 9, Einträge 1–3). Das Katalysatorsystem Josiphos/Cu<sup>1</sup> wurde später auch zur konjugierten Addition von Grignard-Reagenzien an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester<sup>[230]</sup> (86–98 % *ee*; z.B. Tabelle 9, Einträge 4–7) und an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Thioester<sup>[231]</sup> (85–96 % *ee*; z.B. Einträge 8 und 9) eingesetzt. Bei Estern mit sterisch



**Scheme 57.** Taniaphos/Cu-katalysierte asymmetrische konjugierte Addition von Grignard-Reagentien an Cyclohexenon.

**Tabelle 9:** Josiphos/Cu-katalysierte asymmetrische konjugierte Addition von Grignard-Reagentien an acyclische  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen.

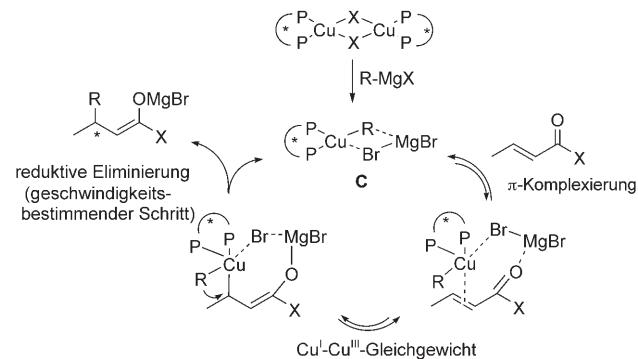


Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	L*	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	Pr	Me	<i>n</i> Bu	<b>13a</b>	91	95	[229]
2	<i>n</i> Bu	Me	Me	<b>13a</b>	86	98	[229]
3	2-Thienyl	Me	Me	<b>13a</b>	72	97	[229]
4	Me	OMe	Pr	<b>13a</b>	86	95	[230]
5	PhCH <sub>2</sub>	OMe	Et	<b>13a</b>	75	95	[230]
6	<i>i</i> Pr	OMe	Et	<b>13c</b>	88	98	[230]
7	Ph	OMe	Et	<b>13c</b>	94	98	[230]
8	<i>n</i> -Pent	SEt	Me	<b>13a</b>	88	95	[231]
9	BnO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	SEt	Me	<b>13a</b>	94	95	[231]

anspruchsvollen Gruppen an der Doppelbindung (z.B. Tabelle 9, Einträge 6 und 7) wurden bessere Ergebnisse erzielt, wenn der Ligand **13c** eingesetzt wurde, bei dem die Positionen der Alkyl- und Arylphosphangruppen vertauscht sind. Im Fall der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Thioester ermöglichen die hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten, die bei der konjugierten Addition von  $\text{MeMgBr}$  erzielt wurden, die Entwicklung einer iterativen Methode zur Synthese von enantiomerenreinen Desoxypyropionat-Untereinheiten.<sup>[231]</sup> Für sämtliche dieser konjugierten Additionsprozesse ist der allgemeine Trend festzustellen, dass Grignard-Reagentien mit linearen Alkylketten die höchsten Enantioselektivitäten ergeben, wenngleich auch Verzweigungen in  $\gamma$ - oder  $\beta$ -Position (nicht aber in  $\alpha$ -Position) toleriert werden. Arylische Grignard-Reagentien wie  $\text{PhMgBr}$  liefern sehr viel niedrigere Enantioselektivitäten (maximal 76% ee mit acyclischen Enonen).<sup>[229,232]</sup>

Die Stabilität der Josiphos-Kupfer-Komplexe ist ein wichtiger Faktor, der für die hohe Wirksamkeit der Josiphos-Liganden ausschlaggebend zu sein scheint. Die rasche Bildung des Komplexes verhindert ein Auftreten von freien Kupfersalzen, die die unkatalysierte Hintergrundreaktion beschleunigen könnten. Tatsächlich wurde aufgezeigt, dass der zweikernige Komplex  $[[\text{Josiphos}\cdot\text{CuBr}]_2]$  ( $[[\text{13a}\cdot\text{CuBr}]_2]$ ) durch Zugabe von Pentan leicht aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt und ohne Verlust an Reaktivität oder Enantiose-

lektivität wiederverwendet werden kann.<sup>[230]</sup> Eine gründliche Untersuchung des Reaktionsmechanismus mit kinetischen, spektroskopischen und elektrochemischen Verfahren stützt das in Schema 58 gezeigte Modell.<sup>[233]</sup> Der monomere Komplex **C**, der durch Transmetallierung von  $[[\text{13a}\cdot\text{CuBr}]_2]$  durch



**Scheme 58.** Arbeitsmodell für die Cu-katalysierte asymmetrische konjugierte Addition mit Grignard-Reagentien.

ein Grignard-Reagens gebildet wird, wurde als die aktive katalytische Spezies identifiziert. Die  $\pi$ -Koordination von **C** an das Substrat führt zu einem schnellen Gleichgewicht zwischen einem  $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-}\pi$ -Komplex und einem  $\text{Cu}^{\text{III}}\text{-}\sigma$ -Komplex, an das sich die geschwindigkeitsbestimmende reduktive Eliminierung zum Magnesiumenolat des Endprodukts anschließt. Die Gegenwart von  $\text{Mg}^{2+}$ - und  $\text{Br}^-$ -Ionen ist eine notwendige Voraussetzung, um hohe Selektivitäten und Ausbeuten zu erzielen.

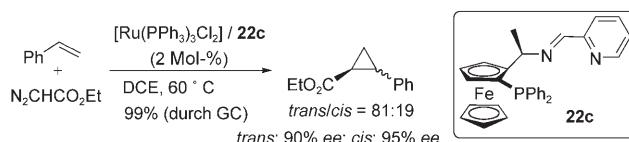
Weitere erst kürzlich beschriebene Studien zur konjugierten Addition mit Ferrocenliganden betrafen die  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -katalysierte enantioselektive Addition von  $\text{Et}_2\text{Zn}$  an Chalcone mit Mopf-Liganden<sup>[42b]</sup> oder ppfa.<sup>[234]</sup> In letztem Fall wurden höhere Enantioselektivitäten erzielt, wenn das Chalcon eine *ortho*-substituierte Arylgruppe in  $\beta$ -Stellung aufwies (bis zu 92% ee). Ebenfalls berichtet wurde über die enantioselektive Rh-katalysierte konjugierte Addition von Arylboronsäuren an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Pyridylsulfone.<sup>[235]</sup> Eine Vielzahl von Liganden wurde getestet, darunter Ferrocene der Josiphos-, Taniaphos-, Mandiphos- und Fesulphos-Familien. Die besten Reaktivitäten und Stereoselektivitäten zeigte allerdings kein Ferrocenligand, sondern der Ligand Chiraphos. Schließlich wurde in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit über die Cu-katalysierte konjugierte Addition der Organoaluminiumreagentien  $\text{Et}_2\text{Al}$  und  $[\text{Me}_2\text{AlCH}=\text{C}(\text{Me})(\text{Ph})]$  an Cyclohexenon berichtet. Die Reaktionen verliefen mit guten Enantioselektivitäten (92 bzw. 85% ee) in Gegenwart von planar- und axial-chiralen Ferrocenylphosphiten.<sup>[236]</sup>

## 7. Asymmetrische Cycloadditionen und andere pericyclische Reaktionen

### 7.1. Cyclopropanierungen

Zheng und Mitarbeiter setzten P,N,N-Phosphanheteroarylimine als Liganden in der Ruthenium(II)-katalysierten

asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat ein.<sup>[237]</sup> Beste Ergebnisse (*cis/trans* = 19:81, 95% *ee* für das *cis*-Isomer und 90% *ee* für das *trans*-Isomer) wurden mit dem Katalysatorsystem [Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>]/22c in Dichlorethan bei 60°C erzielt (Schema 59). Bei höheren oder niedrigeren Reaktionstemperaturen sank die Enantioselektivität.



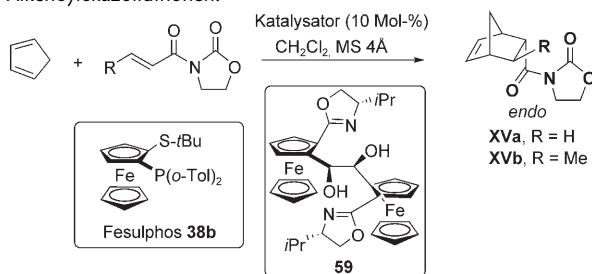
Schema 59. Ru-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung.

## 7.2. Diels-Alder-Reaktionen und andere metallkatalysierte [4+2]-Cycloadditionen

### 7.2.1. Diels-Alder-Reaktionen

Die Diels-Alder-Cycloaddition zwischen 3-Alkenoyl-1,3-oxazolidin-2-onen als zweizähnigen Dienophilen und Cyclopentadien ist eine Standardtestreaktion für die katalytische Wirkung chiraler Lewis-Säuren, und es wurden viele Metall-Ligand-Kombinationen gefunden, die sehr hohe asymmetrische Induktionen erzielen.<sup>[238]</sup> Allerdings kennt man nur wenige Ferrocen-basierte Lewis-Säuren, die in dieser Reaktion effizient sind. Unsere Arbeitsgruppe untersuchte mehrere Fesulphos-Liganden (**38**), und wir fanden, dass der Dichlorid-Komplex von *o*-Tol-Fesulphos **38b** ([**38b**·PdCl<sub>2</sub>], 10 Mol-%) zusammen mit AgBF<sub>4</sub> (20 Mol-%) als Chloridabfangreagens als ein effizienter chiraler Lewis-Säurekatalysator in Reaktionen mit dem Dienophil *N*-Acryloyloxazolidinon wirkt (Tabelle 10, Eintrag 1).<sup>[239]</sup> Das *endo*-Cycloaddukt (*S*-**XVa**) wurde bei -78°C in 95% *ee* erhalten. Interessanterweise führte der Kupfer(I)-Komplex des gleichen Liganden, [**38b**·CuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, zum entgegengesetzten Enantiomer (*R*-**XVa**) in 54% *ee*. Diese gegensätzliche Enantiodiskriminierung durch Pd- und Cu-Komplexe von Fesulphos wurde der un-

Tabelle 10: Asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit *N*-Alkenoyloxazolidinonen.



Nr.	Katalysator	R	T [°C]	endo/ exo	Ausb. [%]	ee [%] (Konf.)	Lit.
1	[ <b>38b</b> ·PdCl <sub>2</sub> ] <sup>[a]</sup>	H	-78	98:2	91	95 ( <i>R</i> )	[239]
2	[ <b>38b</b> ·CuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> <sup>[a]</sup>	H	-78	99:1	87	54 ( <i>S</i> )	[239]
3	[ <b>59</b> ·Yb(OTf) <sub>3</sub> ]	H	0	80:20	95 <sup>[b]</sup>	70 ( <i>R</i> )	[240]
4	[ <b>59</b> ·Yb(OTf) <sub>3</sub> ]	Me	0	80:20	99 <sup>[b]</sup>	80 (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> )	[240]

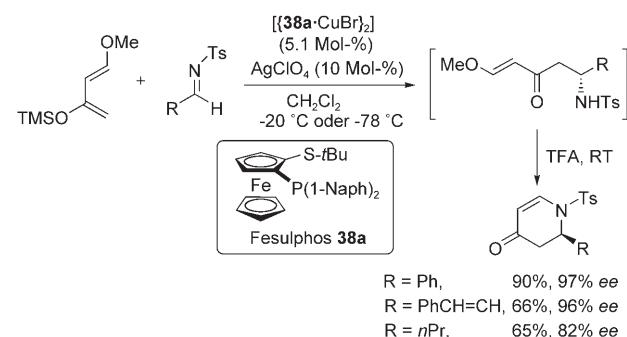
[a] Zusammen mit AgBF<sub>4</sub> (20 Mol-%). [b] Umsatz.

terschiedlichen Koordinationsumgebung am Metallzentrum (quadratisch-planar im Palladium-Komplex und tetraedrisch im Kupfer-Komplex) zugeschrieben.

Fukuzawa und Mitarbeiter<sup>[240]</sup> berichteten, dass der Yb(OTf)<sub>3</sub>-Komplex des Bisferrocenyloxazolins **59**, das durch diastereoselektive Pinakol-Homokupplung des entsprechenden chiralen Oxazolin-substituierten Formylferrocens leicht zugänglich ist, mittlere Enantioselektivitäten (bis zu 80% *ee*) in Diels-Alder-Reaktionen von *N*-Acryloyl- und *N*-Crotonyloxazolidinon liefert (Tabelle 10, Einträge 3 und 4).

### 7.2.2. Hetero-Diels-Alder-Reaktionen

Kupfer(I)-Komplexe der Fesulphos-Liganden **38** sind sehr wirksame Katalysatoren für die asymmetrische formale Aza-Diels-Alder-Reaktion von *N*-Sulfonyliminen mit Danishefsky-Dienen.<sup>[241]</sup> Diese Reaktion ermöglicht eine konvergente Synthese von präparativ wertvollen, optisch aktiven 2,3-Dihydro-4-(1*H*)-dihydropyridonen (Schema 60). Die Re-

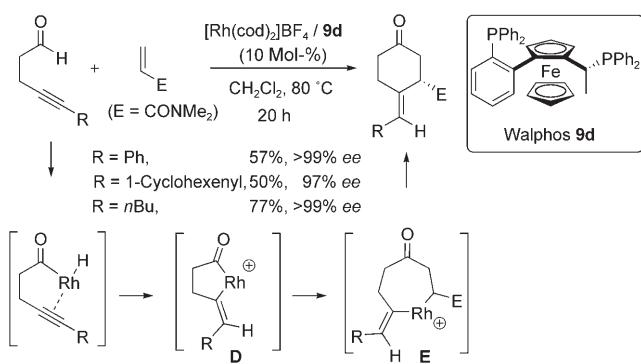


Schema 60. Fesulphos/Cu-katalysierte enantioselektive formale Aza-Diels-Alder-Reaktionen von *N*-Sulfonyliminen.

aktion liefert hauptsächlich das Produkt der Mannich-Addition, das durch Zusatz von Trifluoressigsäure leicht in das Diels-Alder-Cycloaddukt überführt werden kann. Insbesondere der Kupferbromid-Komplex des sperrigen 1-Naphthylphosphans **38a** ([**38a**·CuBr<sub>2</sub>], 5.1 Mol-%) setzt eine Vielzahl von Substraten, einschließlich *N*-Sulfonyliminen von aromatischen, alkenylichen und enolisierbaren aliphatischen Aldehyden, in guten Ausbeuten (meist 60–90%) und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (meist über 90% *ee*) um.<sup>[241]</sup> Der Katalysator toleriert auch aromatische Substituenten an der *N*-Sulfonylgruppe, sodass sich Möglichkeiten für eine spätere Entschützung des Cycloaddukts bieten.

### 7.2.3. Rhodium-katalysierte [4+2]-Anellierung von 4-Alkinalen

Tanaka und Fu berichteten 2002 über die Rhodium(I)-katalysierte [4+2]-Carbocyclisierung von 4-Alkinalen mit Alkinen zur Bildung von 4-Alkylidencyclohexanonen.<sup>[242]</sup> Eine Folgestudie befasste sich mit der enantioselektiven Variante dieser [4+2]-Anellierung von *N,N*-Dialkylacrylamiden, die einen Zugang zu enantiomerenangereicherten Cyclohexanonen bietet.<sup>[243]</sup> Die Methode umfasst die Anwendung des kationischen Rhodium(I)-Katalysatorsystems [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>/Walphos (5–10 Mol-%, Schema 61). Der Walphos-Ligand **9d**



**Schema 61.** Walphos/Rh-katalysierte asymmetrische [4+2]-Anellierung von 4-Alkinalen mit *N,N*-Dialkylacrylamiden.

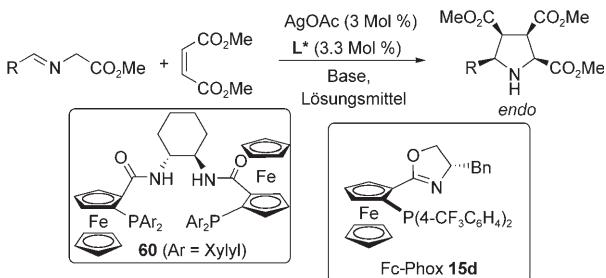
führte zu einer deutlich höheren Reaktivität als andere Ferrocenliganden wie Taniaphos und Josiphos. Dies wurde dem großen P-M-P-Bisswinkel zugeschrieben, der die reduktive Eliminierung erleichtert. Sehr hohe Enantiomerenüberschüsse wurden mit 4-Pentinalen und 2-Alkinylbenzaldehyden mit Aryl-, Alkenyl- und Alkylsubstituenten am Alkin erzielt, und in einigen Fällen wurde vollständige Enantioselektivität (> 99 % ee) beobachtet. Man nimmt an, dass die Reaktion über ein fünfgliedriges Acyl-Rhodium-Intermediat **D** verläuft, das durch intramolekulare Hydroacylierung des Alkins nach Insertion des Rhodiums in die C-H-Bindung des Aldehyds gebildet wird. Nach Koordination des Alkens und Insertion entsteht der Metallacyclus **E**, der durch reduktive Eliminierung zum Cyclohexanon reagiert und dabei den Rhodium-Katalysator zurückbildet.

### 7.3. [3+2]-Cycloadditionen

#### 7.3.1. 1,3-Dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yliden

Trotz ihrer großen Bedeutung als eine der leistungsfähigsten Methoden zur enantioselektiven Synthese von hoch substituierten Pyrrolidinderivaten dauerte es bis 2002, bevor die erste katalytische asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yliden an elektronenarme Alkene beschrieben wurde.<sup>[244]</sup> Seither führten intensive Forschungen auf diesem Gebiet zu einigen sehr effizienten Prozessen, die zumeist die Verwendung von Ferrocenliganden einschließen.<sup>[245]</sup> Zhang und Mitarbeiter<sup>[244]</sup> entdeckten, dass der Ag<sup>I</sup>-Komplex des strukturell mit dem Trost-Liganden verwandten P,P-Bisferrocenyls **60** (Tabelle 11, Einträge 1 und 2) in Gegenwart der Hünig-Base die Cycloaddition von Iminoestern des Methylglycinats mit Dimethylmaleat mit vollständiger *endo*-Selektivität und sehr guter Enantioselektivität (70–97 % ee) katalysiert. In einer neueren Studie erzielten Zhou und Mitarbeiter etwas höhere Enantioselektivitäten mit dem Katalysatorsystem AgOAc/**15d** und ohne zusätzliche Base. Dieses Ergebnis belegt, dass die reaktive dipolare Metallospezies durch Deprotonierung mit dem Acetatliganden des Präkatalysators erzeugt werden kann (Tabelle 11, Einträge 3 und 4).<sup>[246]</sup> Andere Alkene wie *N*-Phenylmaleimid (93 % ee), *tert*-Butylacrylat (88 % ee) und Dimethylfumarat (89 % ee) waren ebenfalls als Dipolarophile geeignet.

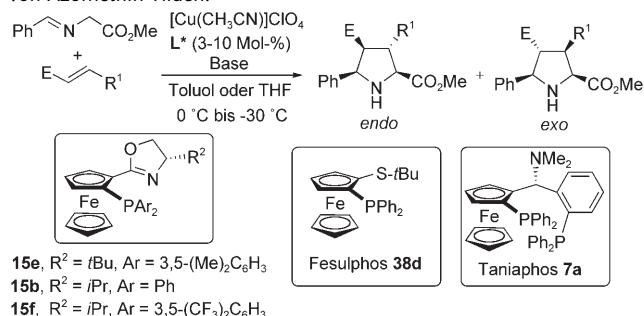
**Tabelle 11:** Ag-katalysierte asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yliden.



Nr.	R	Base	Lsgm.	T [°C]	L*	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	iPr <sub>2</sub> NEt	Toluol	0	<b>60</b>	96	92	[244]
2	iPr	iPr <sub>2</sub> NEt	Toluol	25	<b>60</b>	82	70	[244]
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	Et <sub>2</sub> O	–25	<b>15d</b>	99	97	[246]
4	iPr	–	Et <sub>2</sub> O	–25	<b>15d</b>	56	88	[246]

Es wurde ebenfalls gezeigt, dass Kupfer-Komplexe von P,P-, P,N- und P,S-Ferrocenliganden als chirale Lewis-Säurekatalysatoren in dieser Cycloaddition fungieren. Zhang und Mitarbeiter fanden, dass Kupfer(I)-Komplexe des Fc-Phox-Liganden **15** die asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von Iminoestern des Methylglycinats mit Acrylaten mit ausgezeichneter Enantioselektivität (meist über 90 % ee) vermittelten (Tabelle 12, Eintrag 1).<sup>[247]</sup> Für Iminoester mit einem elektronenziehenden aromatischen Substituenten erwies sich Et<sub>3</sub>N als die günstigste Base, während elektronenreichere Substrate eine stärkere Base wie DBU benötigten. Während die oben beschriebenen Ag-Katalysatorsysteme das *endo*-Addukt als Hauptprodukt lieferten, war die Cu-katalysierte Reaktion interesserweise *exo*-selektiv (*exo/endo* über 95:5). Besonders eindrucksvoll zeigt sich die umgekehrte Diastereo Selektivität im Fall der Fc-Phox-Katalysatoren AgOAc/**15d** und CuClO<sub>4</sub>/**15e** (Tabelle 11 und Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Cu-katalysierte asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yliden.



Nr.	E	R <sup>1</sup>	L*	endo/exo	Ausb. [%]	ee [%]	Lit.
1	CO <sub>2</sub> tBu	H	<b>15e</b>	5:95	65	84	[247]
2	NO <sub>2</sub>	Ph	<b>15b</b>	<2:98	87	95	[248]
3	NO <sub>2</sub>	Ph	<b>15f</b>	86:14	85	98	[248]
4	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	<b>38d</b>	90:10	89	>99	[249]
5	CN	CN	<b>38d</b>	20:80	78	76	[249]
6	NO <sub>2</sub>	Ph	<b>38d</b>	5:95	61	94	[249]
7	SO <sub>2</sub> Ph	H	<b>7a</b>	<2:98	87	83	[251]

In Studien mit der gleichen Kupfer(I)-Quelle und einem sehr ähnlichen Fc-Phox-Liganden entdeckten Hou und Mitarbeiter,<sup>[248]</sup> dass kleine Änderungen an der Arylgruppe am Phosphoratom zu drastischen Änderungen der *endo/exo*-Selektivität in der Reaktion von Azomethin-Yilden mit Nitroalkenen führen. Es gelingt auf diese Weise, die Diastereoselektivität der Reaktion umzuschalten (Tabelle 12, Einträge 2 und 3). Elektronenreiche Phosphane wie **15b** ergaben als Hauptprodukt das *exo*-Cycloaddukt mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (meist 92–89% *ee*, Eintrag 2), während der Ligand **15f**, der zwei CF<sub>3</sub>-Substituenten an jedem Phenylring trägt, hauptsächlich das *endo*-Isomer mit guter Diastereoselektivität und ebenfalls sehr guter Enantioselektivität lieferte (Eintrag 3). Die Verwendung von *t*BuOK als Base war entscheidend für einen erfolgreichen Verlauf der Reaktion, da schwächere Basen wie Et<sub>3</sub>N erhebliche Mengen des acyclischen Produkts einer Michael-Addition des Ylids an das Nitroalken ergaben.

Das Katalysatorsystem Kupfer(I)/Fesulphos ermöglichte sehr hohe Reaktivitäten und Enantioselektivitäten in Reaktionen mit Azomethin-Yilden (Tabelle 12, Einträge 4–6 und

**Tabelle 13:** Fesulphos/Cu-katalysierte asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition von substituierten Azomethin-Yilden.



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausb. [%]	<i>ee</i> [%]
1	Ph	H	H	81	>99
2	Ph	H	Me	50	80
3	2-Naph	H	Me	78	92
4	Ph	Me	H	78	94
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	80	>99

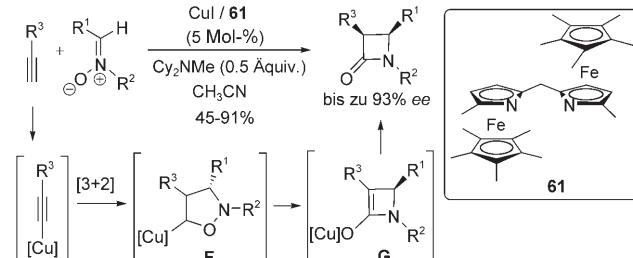
Tabelle 13), und bei der Umsetzung von Aryliminen des Methylglycinats mit *N*-Phenylmaleimid wurden vollständige *endo*-Selektivität und Enantioselektivität (> 99% *ee*) erzielt (Tabelle 13, Eintrag 1).<sup>[249]</sup> Das Katalysatorsystem CuClO<sub>4</sub>/38d (mit Et<sub>3</sub>N als Base) kann auch  $\alpha$ -substituierte Azomethin-Ylide umsetzen, was die enantioselektive Synthese von Pyrrolidinen mit einem quartären Stereozentrum an der C-2-Position mit bis zu 92% *ee* ermöglicht (Tabelle 13, Einträge 2 und 3). Erwähnenswert ist, dass diese Art von Dipolspezies zuvor nur in Umsetzungen mit dem AgOAc/Quinap-Katalysatorsystem untersucht wurde.<sup>[250]</sup> Bemerkenswerterweise nahmen auch die zuvor unbekannten, von Ketimin abgeleiteten Azomethin-Ylide mit zwei unterschiedlichen Gruppen an der Ketimin-Einheit bereitwillig an dieser Reaktion teil. Die entsprechenden Pyrrolidine mit einem quartären Stereozentrum an C-5 werden mit praktisch vollständiger Diastereoselektivität und bis zu > 99% *ee* erhalten (Tabelle 13, Einträge 4 und 5).<sup>[249]</sup> Andere Dipolarophile unterschiedlichster Art, einschließlich mono- und diaktivierter Alkene wie Methylacrylat, Dimethylmaleat, Dimethylfumarat, Methacrolein, Fumarodinitril und  $\beta$ -Nitrostyrol, ergaben

ebenfalls hohe Enantioselektivitäten (z.B. Einträge 4–6 in Tabelle 12).

Unsere Arbeitsgruppe beschrieb kürzlich das erste allgemeine Verfahren zur katalytischen enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition von Azomethin-Yilden an  $\alpha,\beta$ -unge-sättigte Sulfone.<sup>[251]</sup> Vollständige *exo*-Selektivität und hohe Enantioselektivitäten (meist 65–85% *ee*) wurden mit CuClO<sub>4</sub>/Taniaphos (**7a**) als dem optimalen Katalysatorsystem erhalten (Tabelle 12, Eintrag 7). Interessanterweise kann der Enantiomerenüberschuss der entstehenden 3-Sulfonylcycloaddukte durch einmalige Umkristallisation auf > 99% *ee* gesteigert werden. Die Cycloaddukte sind vielseitige Intermediate zur Synthese von optisch aktiven 2,5-disubstituierten Pyrrolidinen nach reduktiver Desulfonylierung mit Na(Hg). Dabei agiert das Vinylsulfon als Syntheseäquivalent für Ethylen.

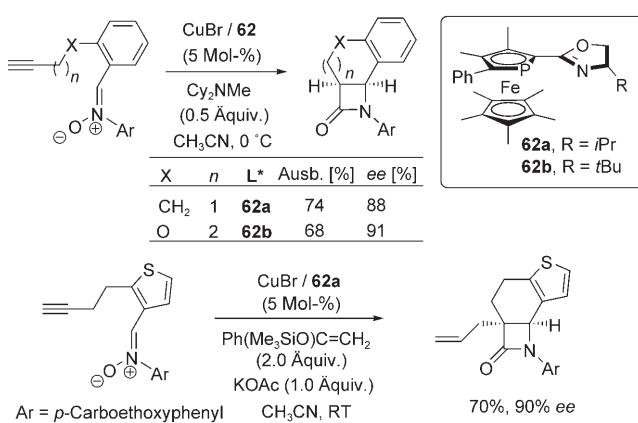
### 7.3.2. Cu-katalysierte [3+2]-Cycloadditionen von terminalen Alkinen mit Nitronen und Azomethiniminen

Man nimmt an, dass die Kupfer(I)-katalysierte Kupplung von Nitronen mit terminalen Alkinen zu  $\beta$ -Lactamen (Kinugasa-Reaktion) über eine 1,3-dipolare Cycloaddition des in situ erzeugten Kupferacetylids an das Nitron verläuft. Der entstehende Heterocyclicus **F** lagert sich dann zum Kupferenolat eines  $\beta$ -Lactams **G** um, das nach Protonierung das Endprodukt ergibt (Schema 62). Fu und Mitarbeiter beschrieben 2002 eine katalytische enantioselektive Variante dieser Reaktion mit dem Bisazaferrocen **61** als chiralem Ligand.<sup>[252]</sup>



**Schema 62.** Katalytische enantioselektive Synthese von  $\beta$ -Lactamen durch Kinugasa-Reaktion.

In einer neueren Studie wurde auch eine intramolekulare katalytische asymmetrische Variante dieser Reaktion entwickelt.<sup>[253]</sup> Der Ligand **61** ergab nur geringe Ausbeuten und Enantioselektivitäten, wogegen die Phosphaferrocenoxazoline **62** zu ausgezeichneten Reaktivitäten und Stereoselektivitäten führten (Schema 63). Mit dem Katalysatorsystem CuBr/**62** (5 Mol-%) wurden mehrere tricyclische  $\beta$ -Lactame mit 6,4- oder 7,4-Ringsystem mit sehr guten Enantioselektivitäten synthetisiert. Beim Aufbau der 6,4-Lactame war der iPr-substituierte Ligand **62a** am wirksamsten (86–90% *ee*), während bei 7,4-Systemen das *t*Bu-substituierte Derivat **62b** die besseren Ergebnisse lieferte (85–91% *ee*). Interessanterweise kann das Kupferenolat **G** mit einem Elektrophil abgefangen werden, wobei ein quartäres stereogenes Zentrum erzeugt wird. Die konkurrierende und stark begünstigte

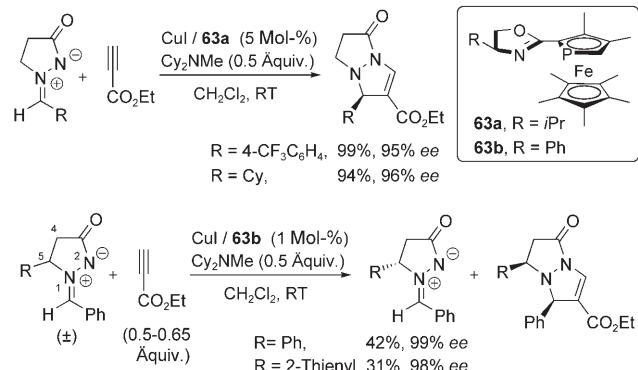


**Scheme 63.** Katalytische enantioselektive Synthese von polycyclischen  $\beta$ -Lactamen durch intramolekulare Kinugasa-Reaktion.

Protonierung von **G** (z.B. durch die konjugierte Säure des normalerweise als Base eingesetzten tertiären Amins) wurde weitgehend unterdrückt, indem eine Mischung aus einem Silylenolether und KOAc als Base verwendet wurde. Mit diesem Verfahren gelang die  $\alpha$ -Allylierung des  $\beta$ -Lactams mit bis zu 90 % ee (Schema 63).

Fu und Mitarbeiter konnten außerdem nachweisen, dass diese P,N-Phosphaferrocenliganden sehr wirksam in anderen Kupfer(I)-katalysierten [3+2]-Cycloadditionen sind, z.B. der enantioselektiven Reaktion von terminalen elektronenarmen Alkinen mit Azomethiniminen.<sup>[254]</sup> Der Mechanismus umfasst vermutlich die Reaktion der dipolaren Spezies mit einem in situ erzeugten Kupferacetylid. Ursprünglich wurde gefunden, dass CuI (5 Mol-%) die Reaktion effizient vermittelt und das Cycloaddukt in sehr guten Ausbeuten ergibt. Hohe Enantioselektivitäten (81–96 % ee) wurden zusätzlich erreicht, wenn das P,N-Phosphaferrocenoxazolin **63** eingesetzt wurde (Schema 64). Der Substratbereich ist relativ groß bezüglich der Azomethinimin- und der Alkin-Komponente. Beste Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Alkin-Komponente einen elektronenarmen Substituenten trägt, z.B. Ester-, Amid-, Keton-, elektronenarme aromatische oder heteroaromatische Gruppen.

Das gleiche Katalysatorsystem wurde auch zur kinetischen Racematspaltung von Azomethiniminen eingesetzt.



**Scheme 64.** Cu-katalysierte asymmetrische [3+2]-Cycloadditionen von terminalen Alkinen mit Azomethiniminen.

Die resultierenden enantiomerenangereicherten dipolaren Spezies sind vielseitige und wertvolle Verbindungen für die Synthese (Schema 64).<sup>[255]</sup> Verschiedene elektronenarme Alkine ergaben gute Selektivitätsfaktoren ( $s > 10$ ) in Umsetzungen mit Azomethiniminen mit vielfältigen Substituenten an der N-1- und C-5-Position des Heterocyclus (z.B. Alkyl-, Aryl-, Heteroarylgruppen). Im Unterschied dazu gehen C-4-substituierte Azomethinime keine effiziente Racematspaltung ein ( $s < 2$ ).

## 7.4. [3,3]-Umlagerung von Allylimidaten zu Allylamiden

Seit der ersten katalytischen asymmetrischen [3,3]-Umlagerung von Allylimidaten zu Allylamiden, die Overman und Mitarbeiter 1997 unter Verwendung von chiralen kationischen Palladium-Komplexen entwickelt haben,<sup>[256]</sup> ist über eine ganze Reihe von Palladium(II)-Katalysatoren für diese Reaktion berichtet worden. Eine besonders wirkungsvolle Klasse sind planar-chirale, von Metallocenen abgeleitete Palladacyclen. Overman und Mitarbeiter<sup>[257]</sup> synthetisierten eine kleine Bibliothek von Palladium(II)-Komplexen auf der Basis palladacyclischer Ferrocenylloxazolinstrukturen und untersuchten diese auf ihre Katalysatoreigenschaften. Die besten Ergebnisse erzielte der Komplex **64** (Tabelle 14, Einträge 1 und 2). Die kationische Palladiumspezies, die bei Aktivierung dieses dimeren Komplexes (5 Mol-%) mit überschüssigem Silbertrifluoracetat gebildet wird, katalysiert die Allylumlagerung von prochiralen primären allylischen (*E*)- und (*Z*)-*N*-(4-Methoxyphenyl)benzimidaten zu den geschützten Benzamiden in hohen Ausbeuten und mit guten Enantioselektivitäten (meist 81–95 % ee).

Peters und Mitarbeiter fanden, dass strukturell verwandte Komplexe von Pentamethylferrocenyl- und Penta-

**Tabelle 14:** Pd-katalysierte enantioselektive [3,3]-Umlagerung von Allylimidaten zu Allylamiden.

**Reaction:** Substrate: R^1-N(Ar)=O + R^2-CH=CH-CH=CH2. Reagents: Palladacyclus (x Mol-%), Additiv, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23–40 °C. Product: R^1-N(Ar)-C(=O)-CH(R^2)-CH=CH-CH=CH2.

**Catalysts:**

- 64:** [Pd(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)2]2
- 65a:** [Pd(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)Cl]2
- 65b:** [Pd(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)Cl]2
- 66:** [Pd(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)(Ph-C6H4-OMe-Ph)]2

Nr.	Ar <sup>[a]</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E/Z	x	[Pd]	Ausb. [%]	ee [%] (Konf.)	Lit.
1	PMP	Ph	<i>i</i> Bu	<i>E</i>	5	<b>64</b> <sup>[b]</sup>	97	84 ( <i>S</i> )	[257]
2	PMP	Ph	<i>i</i> Bu	<i>Z</i>	5	<b>64</b> <sup>[b]</sup>	89	96 ( <i>R</i> )	[257]
3	PMP	CF <sub>3</sub>	Me	<i>E</i>	5	<b>65a</b> <sup>[c]</sup>	93	88 ( <i>S</i> )	[258]
4	PMP	CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	<i>Z</i>	5	<b>65b</b> <sup>[b]</sup>	95	95 ( <i>S</i> )	[259]
5	PMP	CF <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	<i>E</i>	1	<b>65b</b> <sup>[b]</sup>	94	99.7 ( <i>R</i> )	[259]
6	Ph	Ph	Ph	<i>E</i>	5	<b>66</b>	49	90 ( <i>S</i> )	[260]

[a] PMP = *p*-Methoxyphenyl. [b] AgOCOCF<sub>3</sub> (0.2 Äquiv.) wurde als Additiv eingesetzt. [c] AgNO<sub>3</sub> (0.3 Äquiv.) wurde als Additiv eingesetzt.

phenylferrocenyl-2-imidazolinen, z.B. **65a**, ebenfalls ausgezeichnete Ausbeuten und gute Enantioselektivitäten (84–88% ee) in der Aza-Claisen-Reaktion von Trifluoracetimidaten liefern (Tabelle 14, Eintrag 3).<sup>[258]</sup> Basierend auf diesen ersten Ergebnissen entwarf die gleiche Arbeitsgruppe einen weniger elektronenreichen Katalysator (**65b**),<sup>[259]</sup> der aufgrund seiner sterisch anspruchsvollen *N*-Sulfonylgruppe leicht durch direkte diastereoselektive Carbopalladierung zugänglich ist. Durch Aktivierung mit Ag<sup>+</sup> wird dieser Komplex **65b** ungewöhnlich aktiv (Katalysatorbeladung bis 0.05 Mol-%) und enantioselektiv (bis zu 99.7% ee) und ist in der Lage, eine breite Skala von Substraten in der Aza-Claisen-Umlagerung von *N-p*-Methoxyphenyltrifluoracetimidaten umzusetzen. Je nachdem, ob von einem (*E*)- oder (*Z*)-Acetimidat ausgegangen wird, entstehen die Umlagerungsprodukte mit entgegengesetzten Absolutkonfigurationen (Tabelle 14, Einträge 4 und 5).

Moyano und Mitarbeiter<sup>[260]</sup> berichteten über einen neuartigen Strukturtyp von palladacyclischen Ferrocenylloxazolin-Komplexen, bei dem das Palladium an ein Kohlenstoffatom des unsubstituierten Cyclopentadienrings des Ferrocens koordiniert (z.B. **66** in Tabelle 14). Diese Komplexe waren durch direkte Cyclopalladierung von 4-Ferrocenylloxazolinen mit Pd(OAc)<sub>2</sub> leicht zugänglich. Im Unterschied zu den vorherigen 2-Ferrocenylloxazolinen ist das stabilste Konformer dasjenige, bei dem sich das Stickstoffatom zum unsubstituierten Cyclopentadienring orientiert, sodass die Metallierung an diese Position gelenkt wird. Der Komplex **66** lieferte mittlere Ausbeuten und bis zu 90% ee in der Pd<sup>II</sup>-katalysierten Aza-Claisen-Umlagerung von (*E*)-3-Phenylallyl-(*N*-phenyl)benzimidat (Tabelle 14, Eintrag 6).

## 8. Asymmetrische nucleophile Katalyse

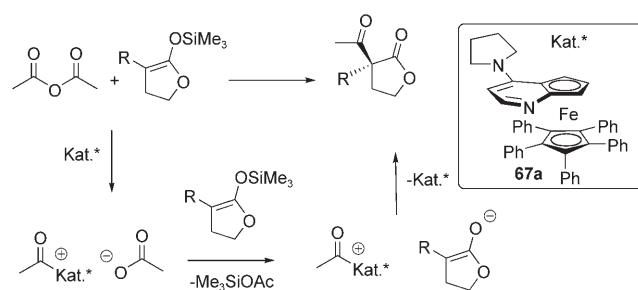
Wie an vielen Beispielen dieses Aufsatzes abzulesen ist, beruht die häufigste Strategie für asymmetrische katalytische Reaktionen zwischen Nucleophilen und Elektrophilen (insbesondere Umsetzungen von Substraten mit C=O- oder C=N-Bindungen) auf einer Aktivierung des Elektrophils durch metallhaltige chirale Lewis-Säuren. Ergänzend dazu ist bekannt, dass Lewis-Basen wie Stickstoffheterocyclen und tertiäre Phosphane und Amine eine Vielzahl von wichtigen chemischen Umsetzungen katalysieren. Aus diesem Grund hat man sich in den letzten Jahren vermehrt der Entwicklung von chiralen Lewis-Basen für nucleophile Katalysen gewidmet.<sup>[261]</sup> Für Anwendungen auf diesem Gebiet wurde eine überschaubare Zahl von Ferrocenkatalysatoren mit jedoch zum Teil sehr effizienten Katalysatoreigenschaften beschrieben.

### 8.1. Planar-chirale 4-(Dimethylamino)pyridin-Ferrocenkatalysatoren

Aufgrund seiner eigenen hohen Reaktivität und chemischen Vielseitigkeit ist 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) ein ausgezeichneter Kandidat für den Entwurf von chiralen nucleophilen Katalysatoren.<sup>[262]</sup> In diesem Zusammenhang

sind herausragende Arbeiten von Fu und Mitarbeitern zu nucleophilen planar-chiralen Ferrocenheterocyclen zu nennen.<sup>[263]</sup> Seit seiner erstmaligen Beschreibung 1996 wurde dieser Katalysatortyp für eine Vielzahl von asymmetrischen Reaktionen genutzt, z.B. in Additionen von Alkoholen und Aminen an Ketene, in Umlagerungen von O-acylierten Enolaten und in der Acylierung von Alkoholen mit Anhydriden.<sup>[264]</sup>

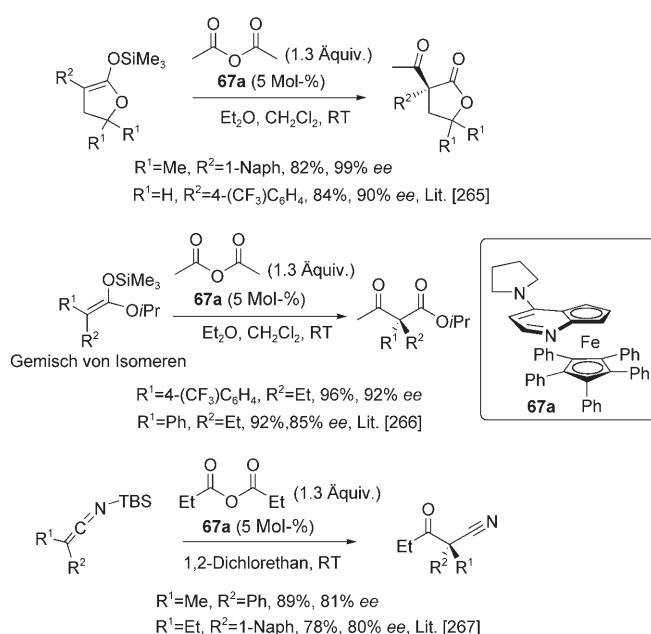
In einer neueren Studie wurde 2003 die erste katalytische enantioselektive C-Acylierung von silylierten Enolen beschrieben. Insbesondere gelang die Umsetzung von Silylketenacetalen mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart des chiralen DMAP-Derivats **67a** als Katalysator.<sup>[265]</sup> Der vorgeschlagene Verlauf dieser Reaktion ist in Schema 65 gezeigt.



**Schema 65.** Vermutlicher Reaktionsverlauf der asymmetrischen C-Acylierung mit dem Katalysator **67a**.

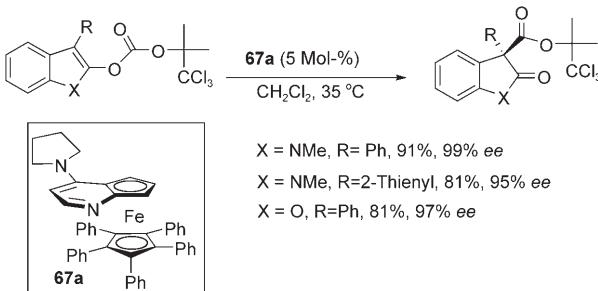
Demnach spielt die Bildung des hoch reaktiven chiralen Acetylpyridiniumions eine Schlüsselrolle. In Gegenwart von 5 Mol-% des Katalysators **67a** liefert die Acylierung von Silylthern  $\alpha$ -substituierter Butyrolactone bei Raumtemperatur die C-acylierten Produkte mit vierfach C-substituiertem, quartärem Stereozentrum in hohen Ausbeuten (meist 80–90%) und Enantioselektivitäten (76–99% ee). Mit acyclischen Estern wurden ebenfalls sehr gute Ergebnisse erzielt.<sup>[266]</sup> Da die (*E*)- und (*Z*)-Silylketenacetale in das gleiche Enantiomer überführt werden, können Mischungen von *E/Z*-Substraten direkt eingesetzt werden (Schema 66). Dieses bemerkenswerte Verfahren zur katalytischen enantioselektiven Synthese von Verbindungen mit vierfach Kohlenstoffsubstituiertem Stereozentrum wurde kürzlich auch zur Acylierung von Silylketeniminen angewendet. Mit dem Katalysator **67a** (5 Mol-%) können die leicht zugänglichen disubstituierten Ketenimine auf effiziente Weise mit Anhydriden umgesetzt werden, wobei die  $\alpha$ -Cyanketone mit Enantioselektivitäten im Bereich 77–83% ee entstehen. Mit dieser Methode gelang die erste katalytische asymmetrische Synthese des Wirkstoffs (*S*)-Verapamil.<sup>[267]</sup>

Die DMAP-katalysierte Umlagerung von O-acylierten Benzofuranonen zur Bildung ihrer  $\beta$ -substituierten C-acylierten Produkte wurde erstmals 1986 beschrieben.<sup>[268]</sup> Siebzehn Jahre später folgte die asymmetrische Variante dieser Reaktion sowie ihre Anwendung auf die Reaktion O-acylierter Oxindole.<sup>[269]</sup> Mit 5 Mol-% des Katalysators **67a** konnten verschiedene Substrate in ausgezeichneten Ausbeuten (meist 80–95%) und Enantioselektivitäten (meist 90–99% ee) umgesetzt werden. Voraussetzung ist allerdings, dass



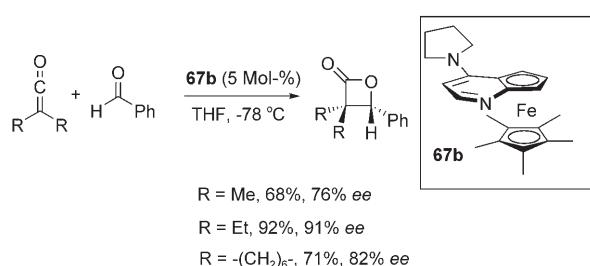
**Schema 66.** Asymmetrische C-Acylierung von Silylketenacetalen und Silylketeniminen.

die Carbonat-Einheit die sperrige und elektronisch aktivierte Trichlor-*tert*-butyl-Gruppe trägt (Schema 67). Andere Substituenten führen zu niedrigen Enantioselektivitäten (z.B. Methyl- oder Ethylcarbonate) oder zu einem völligen Ausbleiben der Reaktion (z.B. *tert*-Butylcarbonate).



**Schema 67.** Asymmetrische Umlagerung von Oxindol- und Benzofuranoncarbonatderivaten.

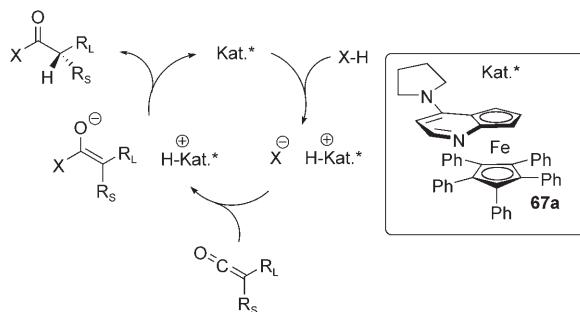
Ein recht nützlicher, atomökonomischer Ansatz zur Synthese von β-Lactonen ist die stufenweise [2+2]-Cycloaddition von Ketenen mit Aldehyden.<sup>[270]</sup> Über einige Beispiele der asymmetrischen Lewis-Base-katalysierten Variante dieser Reaktion mit teilweise herausragenden Enantioselektivitäten wurde in neuerer Zeit berichtet,<sup>[271]</sup> allerdings wurden bislang nur Keten selbst oder monosubstituierte Ketene eingesetzt. Basierend auf einer früheren Studie zur hoch enantioselektiven Staudinger-Cycloaddition von Ketenen mit Iminen zur Bildung von β-Lactamen in Gegenwart des katalytischen DMAP-Derivats **67b**<sup>[272]</sup> entwickelten Fu und Mitarbeiter mit dem gleichen Katalysator eine enantioselektive Reaktion zwischen Ketenen und Aldehyden (Schema 68).<sup>[273]</sup> Unter sehr milden Reaktionsbedingungen ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) lieferte die



**Schema 68.** Asymmetrische [2+2]-Cycloaddition von Ketenen und Aldehyden.

Umsetzung von Dialkyl-substituierten Ketenen mit aromatischen Aldehyden die  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten β-Lactone in mittleren bis guten Ausbeuten (48–92 %) und Enantioselektivitäten (76–91 % *ee*). Ausgehend von unsymmetrisch disubstituierten Ketenen werden zwei aufeinander folgende Stereozentren (ein quartäres und ein tertiäres) bei gewöhnlich mittlerer *cis/trans*-Diastereoselektivität (4.1–4.6:1) erzeugt.

Eine Weiterentwicklung dieser Methode, die die Vielseitigkeit des planar-chiralen DMAP-Katalysators verdeutlicht, folgte 2002 mit der enantioselektiven Addition von 2-Cyanpyrrol an Ketene zur Bildung von acylierten Pyrrolen (bis zu 98 % *ee*) in Gegenwart von **67a**. Interessanterweise wurde in dieser Studie gezeigt, dass **67a** nicht als Lewis-Basis, sondern, infolge einer In-situ-Protonierung durch das 2-Cyanpyrrol, als Brønsted-Säure reagiert (Schema 69).<sup>[274]</sup> Dieses Konzept

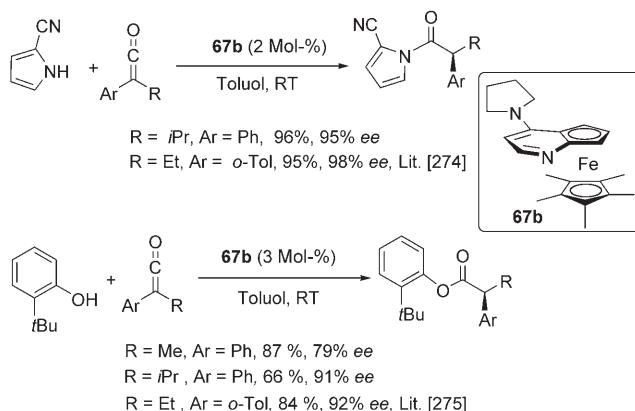


**Schema 69.** Vorgeschlagener Verlauf der asymmetrischen Brønsted-Säure-Katalyse.

wurde kürzlich auf die enantioselektive Synthese von Phenolestern durch Addition von Phenolderivaten an Arylalkylketene in Gegenwart von **67b** übertragen (Schema 70).<sup>[275]</sup> Mit Phenol selbst oder mit *para*-substituierten Phenolen wurden mittlere asymmetrische Induktionen erreicht (35–72 % *ee*), wogegen sterisch anspruchsvolle *ortho*-substituierte Phenole zu bemerkenswert höheren Enantioselektivitäten führten (*ortho*-*tert*-Butylphenole: 79–94 % *ee*).

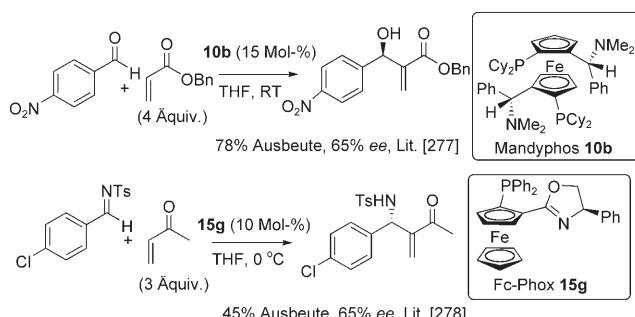
## 8.2. Andere Nucleophil-katalysierte Reaktionen

Die Baylis-Hillman-Reaktion zwischen Michael-Aczeptoren und Aldehyden ist eine der wichtigsten Lewis-Base-katalysierten Prozesse und ermöglicht die einfache Synthese



**Schema 70.** Asymmetrische Addition von 2-Cyanpyrrol und Phenolen an disubstituierte Ketene.

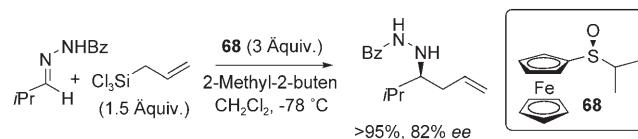
von präparativ vielseitigen  $\alpha$ -Methylen- $\beta$ -hydroxycarbonylverbindungen.<sup>[276]</sup> Trotz der großen Fortschritte, die in den letzten Jahren erzielt wurden, existiert hier noch immer ein Bedarf an allgemein anwendbaren und hoch enantioselektiven Verfahren. Zwei Arbeiten zur Verwendung von chiralen Katalysatoren für die Baylis-Hillman-Reaktion wurden kürzlich veröffentlicht (Schema 71). Verschiedene planar-



**Schema 71.** Asymmetrische Baylis-Hillman-Reaktion mit Ferrocenylphosphanen als Katalysatoren.

chirale Ferrocenyldialkylphosphane wurden zur Umsetzung von aromatischen Aldehyden und Acrylaten getestet, wobei der Mandyphos-Ligand **10b** die höchsten Enantioselektivitäten ergab (bis zu 65 % ee).<sup>[277]</sup> Relativ erfolgreich waren auch Fc-Phox-Liganden wie **15g** als nucleophile Katalysatoren in der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion des *N*-Tosylaldimins von *p*-Chlorbenzaldehyd mit Methylvinylketon (bis zu 65 % ee). Für diese Reaktion erwiesen sich axial-chirale Hydroxybinaphthylphosphane als bessere Katalysatoren.<sup>[278]</sup>

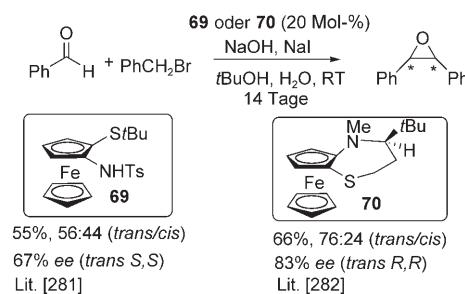
Kobayashi und Mitarbeiter berichteten 2003, dass chirale Alkylarylsulfoxide die enantioselektive Reaktion von *N*-Acylhydrazenen mit Allytrichlorsilanen vermitteln und die entsprechenden Homoolylamine mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten liefern.<sup>[279]</sup> Fernández, Khiar und Mitarbeiter beschrieben kürzlich die Verwendung von Ferrocenylsulfoxiden als Promotoren für diese Reaktion (Schema 72).<sup>[280]</sup> Eine Reihe von Sulfoxiden wurde getestet, wobei das Isopropyllderivat **68** die höchsten Enantioselektivitäten



**Schema 72.** Asymmetrische Allylierung von Hydrazonen, vermittelt durch chirale Sulfinylferrocene.

ergab (82 % ee). Leider erfordert diese Addition große Mengen des Sulfoxidpromotors (3 Äquiv.).

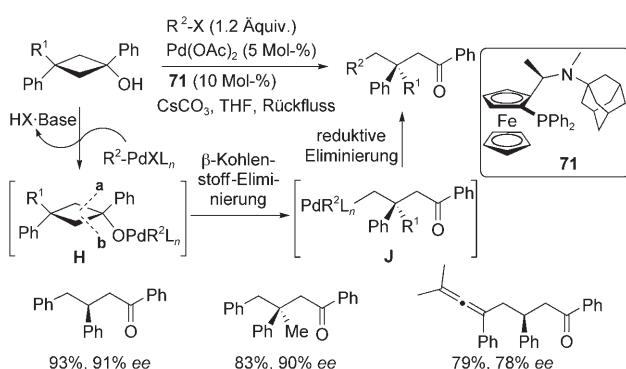
Metzner und Mitarbeiter zeigten, dass Ferrocenylsulfide die Johnson-Corey-Epoxidierung von Aldehyden über die Bildung von Sulfoniumyliden vermitteln. Mit dem planar-chiralen *tert*-Butylsulfenylferrocen **69** wurden in der Epoxidierung von Benzaldehyd zum Stilbenoxid 67 % ee erzielt (Schema 73).<sup>[281]</sup> In einer Folgestudie konnte die Enantioselektivität auf 94 % ee gesteigert werden, indem das relativ starre cyclische Sulfid **70** eingesetzt wurde. In beiden Fällen werden sehr lange Reaktionszeiten benötigt (14 Tage).<sup>[282]</sup>



**Schema 73.** Asymmetrische Epoxidierung von aromatischen Aldehyden durch chirale Ferrocenylschwefelyleide.

## 9. Verschiedene Reaktionen

Uemura und Mitarbeiter berichteten 1999 erstmals über die Palladium(0)-katalysierte Arylierung von *tert*-Cyclobutylalkoholen zu  $\gamma$ -arylierten Ketonen.<sup>[283]</sup> Der Mechanismusvorschlag sieht ein Arylpalladiumintermediat vor, das durch oxidative Addition von Arylbromid an einen Palladium(0)-Phosphankomplex gebildet wird und einen Ligandenaustausch mit *tert*-Cyclobutylalkohol zur Bildung eines Palladium(II)-alkoholats (**H**) eingeht, das durch  $\beta$ -Kohlenstoff-Eliminierung zu einem Alkylpalladiumintermediat (**J**) reagiert (Schema 74). Die Spezies **J** kann schließlich eine reduktive Eliminierung zu den  $\gamma$ -arylierten Ketonen als Endprodukten eingehen. Eine enantioselektive Variante dieser Reaktion unter Verwendung von ppfa-Liganden wurde im Anschluss entwickelt.<sup>[284]</sup> Tests ergaben, dass chirale zweizähnige P,N-Liganden effizienter wirken als Diphosphan- oder Monophosphanliganden, und vor allem der ppfa-Ligand **48** erzielte vielversprechende Ergebnisse. In weiteren Optimierungsstudien wurde entdeckt, dass Liganden mit nichtsymmetrischen Aminogruppen zu einer deutlich höheren Enantioselektivität führen, wobei das Adamantylderivat **71** die höchsten ee-Werte lieferte. Unter optimierten Bedingungen gehen diverse 3-substituierte *tert*-Cyclobutylalkohole asymmetrische Ary-



**Schema 74.** Pd-katalysierte asymmetrische Arylierung, Vinylierung und Allenylierung von *tert*-Cyclobutylalkoholen.

lierungen (73–91 % *ee*) und Vinylierungen (73–88 % *ee*) ein. Interessanterweise nahmen auch 3,3-disubstituierte Cyclobutanole an dieser Reaktion teil, wobei die entsprechenden Ketone mit chiralem quartärem Stereozentrum erhalten wurden. Auch eine asymmetrische Allenylierung gelingt unter diesen Bedingungen (78–84 % *ee*), wenngleich der Substratbereich deutlich eingeschränkt ist. Die benötigten ( $\sigma$ -Allenyl)palladium(II)-Spezies wurden *in situ* durch oxidative Addition von Palladium(0) an Propargylacetate erzeugt. Die Absolutkonfiguration der Produkte zeigt, dass bevorzugt die C-C-Bindung **b** des Palladium(II)-alkoholats gespalten wird. Ein anderer Faktor, der die Enantioselektivität beeinflusste, war das *cis/trans*-Verhältnis des Alkohols. Das *cis*-Isomer bewirkte eine stärkere asymmetrische Induktion als das *trans*-Isomer.

## 10. Zusammenfassung und Ausblick

Zweifellos ist die asymmetrische Katalyse eine der aktivsten Forschungsrichtungen im Gebiet der organischen Synthese. Ferrocenliganden zeigen sich hierbei als eine zunehmend wichtige Klasse von Reagentien, die, insbesondere in Verfahren mit chiralen Metallkomplexen als Katalysatoren, klassische Liganden wie Bisoxazoline, Phosphanyloxazoline, Salen-Komplexe, DuPhos oder axial-chirale Liganden wie Binap, Segphos, Binol und Quinap verdrängen könnten. Wichtigste Vorzüge des Ferrocens als Grundgerüst chiraler Liganden sind die starre Struktur, breite Verfügbarkeit, hohe Stabilität und das Vorliegen allgemein anwendbarer Methoden zur Funktionalisierung der Sandwich-Struktur. Dies ermöglicht es, eine breite Auswahl von Substituenten einzuführen – gewöhnlich mit koordinierenden Phosphor-, Stickstoff- oder Schwefelatomen, mit denen sehr verschiedene Koordinationsweisen und definierte sterische und elektronische Umgebungen in Komplexen mit Metallen erzeugt werden können. Unter dem Aspekt der Stereochemie sind die Methoden zur selektiven Bildung von planar-chiralen Ferrocenliganden besonders wichtig. Die hierfür am häufigsten eingesetzte Methode ist die diastereoselektive *ortho*-Metallierung des Ugi-Amins, aber auch andere chirale *ortho*-dirigierende Gruppen wie Oxazoline, Sulfoxide und Acetale finden vermehrt Interesse. Die Tatsache, dass chirale 1,2-di-

substituierte Ferrocene mit so vielfältigen Strukturen zugänglich sind, ist letztlich mit ein Grund für ihren breiten Einsatz in der asymmetrischen Katalyse. Die Ferrocenliganden können ausschließlich planar-chiral sein, häufig kommt aber ein zentrochirales Strukturelement hinzu.

In Einklang mit den ausgezeichneten chemischen und stereochemischen Merkmalen der Ferrocenliganden sind in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten erschienen, die über ihre enantioselektive Anwendung als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse berichten. Zum Beispiel hatten wir bei der Anfertigung dieses Aufsatzes 58 Veröffentlichungen aus 2003, 52 aus 2004, 55 aus 2005 und 34 bis Mai 2006 zu berücksichtigen. Eine erstaunliche Bandbreite asymmetrischer Umsetzungen wurde untersucht, die die allgemein wichtigsten Reaktionsweisen organischer Moleküle umfassen (z.B. Reduktion von Alkenen, Ketonen und Iminen, 1,2-Addition an Carbonylverbindungen und Imine, konjugierte Additionen, metallvermittelte Kupplungen, [4+2]- und [3+2]-Cycloadditionen). Ein Teil der erzielten Fortschritte ist der Entwicklung von neuartigen chiralen Ferrocenliganden zu verdanken, die häufig in bekannten asymmetrischen Reaktionen getestet werden. Beispiele hierfür sind die sterisch und elektronisch modulierbaren Liganden der Walphos-, BoPhoz- und Fesulphos-Klasse sowie Ferrocenylphosphane mit chirogenem P-Atom, die allesamt gute Enantioselektivitäten in verschiedensten Prozessen zeigen. Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren neue Anwendungen dieser Liganden, aber auch neuartige Ligandentypen beschrieben werden.

Eine andere Forschungsrichtung widmet sich der Entdeckung von neuartigen asymmetrischen Prozessen mit bereits bewährten Ferrocenliganden, von denen einige kommerziell erhältlich sind. Eindruckvolle Ergebnisse wurden hierbei mit Liganden der Fc-Phox-, FerroTANE-, Taniaphos- und Josiphos-Familien erzielt. So erlangten etwa die Josiphos-Liganden eine große Bedeutung bei der Entwicklung enantioselektiver Varianten wichtiger Umsetzungen wie der Cu-katalysierten konjugierten Addition von Grignard-Reagentien an acyclische Enone, Ester und Thioether, der Cu-katalysierten konjugierten Hydrosilylierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen, Estern, Nitrilen und Nitroverbindungen und der Pd-katalysierten Desymmetrisierung von Anhydriden. Die kommerzielle Verfügbarkeit vieler dieser Liganden (z.B. mit den Liganden-Kits von Solvias), häufig in beiden enantiomeren Formen, bietet eine exzellente Ausgangsbasis für die künftige Entdeckung neuartiger Anwendungsbereiche. In dieser Hinsicht sind zweifellos mehr detaillierte mechanistische Studien und Charakterisierungen der am Katalysezyklus beteiligten aktiven Ferrocenmetallspezies erforderlich. Genaue Kenntnisse der Reaktionsmechanismen sind eine Voraussetzung für eine mögliche Feinabstimmung der Ligandenstruktur und für die Entwicklung von Ferrocenkatalysatoren mit höheren Umsatzzahlen – ein entscheidender Punkt für industrielle Anwendungen.

In den meisten Fällen werden chirale Ferrocenliganden in der Weise eingesetzt, dass sie mit ihrem Heteroatomsubstituenten (meist P oder N) an ein Übergangsmetall koordinieren, sodass der gebildete Komplex als Katalysator fungiert. Die direkte Anwendung von nucleophilen Ferrocen-

liganden als einfache Katalysatoren für asymmetrische Prozesse ist dagegen weit weniger gut untersucht. Zu wichtigen Durchbrüchen auf diesem Gebiet führten die planar-chiralen 4-(Dimethylamino)pyridin-Ferrocene von Fu und Mitarbeitern. Da dieses Gebiet unterentwickelt scheint, werden in den nächsten Jahren mehr Beiträge über chirale Ferrocenverbindungen als „direkte“ Katalysatoren in asymmetrischen Prozessen erwartet.

Eingegangen am 20. Juni 2006

Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039–1040.
- [2] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kebeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806–843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.
- [3] a) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17–31; b) H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3–16.
- [4] G. P. Sollot, J. L. Snead, S. Portnoy, W. R. Peterson, Jr., H. E. Mertwoy, *Chem. Abstr.* **1965**, *63*, 18147b.
- [5] a) K.-S. Gan, T. S. A. Hor in *Ferrocenes. Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science* (Hrsg.: A. Togni, T. Hayashi), VCH, Weinheim, **1995**, S. 3–104; b) T. J. Colacot, *Platinum Met. Rev.* **2001**, *45*, 22–30; c) U. Siemeling, T.-C. Auch, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 584–594.
- [6] T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4405–4408.
- [7] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066.
- [8] a) C. J. Richards, T. Damalidis, D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, *Synlett* **1995**, 74–76; b) T. Sammakia, H. A. Latham, D. R. Schaad, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 10–11; c) Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Synlett* **1995**, 79–81.
- [9] T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3397–3400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212–3215.
- [10] T. Hayashi in *Ferrocenes. Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science* (Hrsg.: A. Togni, T. Hayashi), VCH, Weinheim, **1995**, S. 105–142.
- [11] H. B. Kagan, O. Riant, *Adv. Asymmetric Synth.* **1997**, *2*, 189–235.
- [12] C. F. Richards, A. J. Lock, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377–2407.
- [13] A. Togni in *Metallocenes* (Hrsg.: A. Togni, R. L. Halterman), Wiley, New York, **1998**, S. 685–721.
- [14] D. Laurenti, M. Santelli, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 245–294.
- [15] L.-X. Dai, T. Tu, S.-L. You, W.-P. Deng, X.-L. Hou, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659–667.
- [16] a) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159–2232; b) P. J. Guiry, C. P. Saunders, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 497–537; c) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151–4202.
- [17] O. B. Sutcliffe, M. R. Bryce, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2297–2325.
- [18] T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101–3118.
- [19] R. C. J. Atkinson, V. C. Gibson, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 313–328.
- [20] Beispielsweise beschrieben Hartwig und Mitarbeiter einige elegante Synthesen mit Palladium-Josiphos als allgemein anwendbarer und langlebiger Katalysator zum Aufbau von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen mit aromatischen Substraten: a) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180–2181; b) Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1395–1397; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371–1375.
- [21] a) D. Markarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389–5393.
- [22] a) F. Rebière, O. Riant, L. Ricard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 644–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568–570; b) N. M. Lagneau, Y. Chen, P. M. Robben, H.-S. Sin, K. Tasaku, J.-S. Chen, P. D. Robinson, D. H. Hua, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7301–7334.
- [23] a) O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835–5836; b) O. Riant, O. Samuel, T. Flessner, S. Taudien, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733–6745; c) H. Wölflle, H. Kopacka, K. Wurst, K.-H. Ongania, H.-H. Görtz, P. Preishuber-Pflügl, B. Bildstein, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1197–1215.
- [24] M. Wildhalm, K. Mereiter, M. Bourghida, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983–2986.
- [25] a) Y. Farrell, R. Goddard, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209–4217; b) C. Ganter, T. Wagner, *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 1157–1161.
- [26] a) D. Enders, R. Peters, R. Lochtmann, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2579–2581; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421–2423; b) D. Enders, R. Peters, R. Lochtmann, J. Rumsink, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2839–2850.
- [27] C. Bolm, M. Kesselgruber, K. Muñiz, G. Raabe, *Organometallics* **2000**, *19*, 1648–1651.
- [28] L. Xiao, R. Kitzler, W. Weissensteiner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912–8919.
- [29] R. Peters, D. F. Fischer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137–4140.
- [30] U. Nettekoven, M. Widhalm, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, K. Mereiter, M. Lutz, A. Spek, *Organometallics* **2000**, *19*, 2299–2309.
- [31] D. Vinci, N. Mateus, S. Wu, F. Hancock, A. Steiner, J. Xiao, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 215–218.
- [32] W. Chen, W. Mbafor, S. M. Roberts, J. Whittall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3922–3923.
- [33] N. W. Boaz, S. D. Debenham, E. B. Mackenzie, S. E. Large, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2421–2424.
- [34] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066.
- [35] a) T. Ireland, K. Tappe, G. Grossheimann, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843–852; b) F. Spindler, C. Malan, M. Lotz, M. Kesselgruber, U. Pittelkow, A. Rivas-Nass, O. Briel, H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2299–2306.
- [36] T. Sturm, W. Weissensteiner, F. Spindler, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160–164.
- [37] M. Sawamura, H. Hamashima, M. Sugawara, R. Kuwano, Y. Ito, *Organometallics* **1995**, *14*, 4549–4558.
- [38] P. Barbaro, A. Togni, *Organometallics* **1995**, *14*, 3570–3573.
- [39] F. M. Geisler, G. Helmchen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2486–2492.
- [40] S. Özçubukçu, F. Schmidt, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1407–1409.
- [41] O. García Mancheño, J. Priego, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679–3686.
- [42] a) J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025–3028; b) J. F. Jensen, I. Søtofte, H. O. Sørensen, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1258–1265.
- [43] M. Lotz, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4902–4905; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708–4711.
- [44] O. Riant, G. Argouarch, D. Guillaneux, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511–3514.
- [45] a) M. Tsukazaki, M. Tinkl, A. Roglans, B. J. Chapell, N. J. Taylor, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685–686; b) R. S. Laufer, U. Veith, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 629–631; c) C. Metallinos, H. Szillat, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 370–382.

- [46] Y. Nishibayashi, Y. Arikawa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1172–1174.
- [47] D. Price, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6135–6136.
- [48] a) C. Bolm, K. Muñiz, A. Seger, G. Raabe, K. Guenther, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7860–7867; b) K. Muñiz, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2309–2316; c) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Y.-H. Yu, W. Xia, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4684–4695.
- [49] H.-U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley, New York, **2004**.
- [50] J. M. Brown in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 121–182.
- [51] a) N. W. Boaz, E. B. Mackenzie, S. D. Debenham, S. E. Large, J. A. Ponasik, Jr., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1878–1880; b) N. W. Boaz, S. E. Large, J. A. Ponasik, Jr., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2063–2066.
- [52] N. W. Boaz, S. D. Debenham, S. E. Large, M. K. Moore, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3575–3580.
- [53] N. W. Boaz, S. E. Large, J. A. Ponasik, Jr., M. K. Moore, T. Barnette, W. D. Nottingham, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 472–478.
- [54] X. Jia, X. Li, W. S. Lam, S. H. L. Kok, L. Xu, G. Lu, C.-H. Yeung, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2273–2278.
- [55] X. Li, X. Jia, L. Xu, S. H. L. Kok, C. W. Yip, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1904–1908.
- [56] X.-P. Hu, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3585–3588.
- [57] Q.-H. Zheng, X.-P. Hu, Z.-C. Duan, X.-M. Liang, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1233–1238.
- [58] Q.-H. Zheng, X.-P. Hu, Z.-C. Duan, X.-M. Liang, Z. Zheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 393–396.
- [59] T. T. Co, S. C. Shim, C. S. Cho, T.-J. Kim, S. O. Kang, W.-S. Han, J. Ko, C.K. Kim, *Organometallics* **2005**, *24*, 4824–4831.
- [60] K. Tappe, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 91–102.
- [61] U. Berens, M. J. Burk, A. Gerlach, W. Hems, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2057–2060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1981–1984.
- [62] A. Marinetti, F. Labrue, B. Pons, S. Jus, L. Ricard, J.-P. Genêt, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2583–2590.
- [63] a) W. Braun, B. Calmuschi, J. Haberland, W. Hummel, A. Liese, T. Nickel, O. Stelzer, A. Salzer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2235–2243; b) W. Braun, A. Salzer, F. Spindler, E. Alberico, *Appl. Catal. A* **2004**, *274*, 191–203.
- [64] B. Pugin, M. Studer, E. Kuesters, G. Sedelmeier, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1481–1486.
- [65] W. P. Hems, P. McMorn, S. Riddle, S. Watson, F. E. Hancock, G. J. Hutchings, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1547–1550.
- [66] J. Rouzaud, M. D. Jones, R. Raja, B. F. G. Johnson, J. M. Thomas, M. J. Duer, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1753–1759.
- [67] J. You, H.-J. Drexler, S. Zhang, C. Fischer, D. Heller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 942–945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 913–916.
- [68] X.-P. Hu, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 419–422.
- [69] Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Kraska, E. Njolito, F. Wang, Y. Sun, J. D. Armstrong III, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918–9919.
- [70] K. B. Hansen, T. Rosner, M. Kubryk, P. G. Domer, J. D. Armstrong III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4935–4938.
- [71] M. Kubryk, K. B. Hansen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 205–209.
- [72] a) R. Kuwano, K. Sato, T. Kurokawa, D. Karube, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614–7615; b) R. Kuwano, M. Kasihwabara, K. Sato, T. Ito, K. Kaneda, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 521–535.
- [73] R. Kuwano, K. Kaneda, T. Ito, K. Sato, T. Kurokawa, Y. Ito, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2213–2215.
- [74] S.-M. Lu, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 909–912.
- [75] a) R. Giernoth, M. S. Krumm, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 989–992; b) H.-U. Blaser, H.-P. Buser, R. Häusel, H.-P. Jalett, F. Spindler, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 34–38.
- [76] B. Pugin, V. Groehn, R. Moser, H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 544–549.
- [77] J. B. Morgan, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15338–15339.
- [78] W. J. Moran, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2413–2415.
- [79] I. Appleby, L. T. Boulton, C. J. Cobley, C. Hill, M. L. Hughes, P. D. de Koning, I. C. Lennon, C. Praquin, J. A. Ramsdem, H. J. Samuel, N. Willis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1931–1934.
- [80] M. J. Burk, P. D. de Koning, T. M. Grote, M. S. Hoekstra, G. Hoge, R. A. Jennings, W. S. Kissel, T. V. Le, I. C. Lennon, T. A. Mulhern, J. A. Ramsdem, R. A. Wade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5731–5734.
- [81] C. S. Shultz, S. D. Dreher, N. Ikemoto, J. M. Williams, E. J. J. Grabowski, S. W. Kraska, Y. Sun, P. G. Dormer, L. DiMichele, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3405–3408.
- [82] T. Ikemoto, T. Nagata, M. Yamano, T. Ito, Y. Mizuno, K. Tomimatsu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7757–7760.
- [83] I. N. Houpis, L. E. Patterson, C. A. Alt, J. R. Rizzo, T. Y. Zhang, M. Haurez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1947–1950.
- [84] C. J. Cobley, I. C. Lennon, C. Praquin, A. Zanotti-Gerosa, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 407–411.
- [85] N. W. Boaz, J. A. Ponasik, Jr., S. E. Large, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4033–4035.
- [86] F. Naud, C. Malan, F. Spindler, C. Rüggeberg, A. T. Schmidt, H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 47–50.
- [87] D. M. Tellers, M. Bio, Z. J. Song, J. C. McWilliams, Y. Sun, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 550–553.
- [88] W. Chen, W. Mbafor, S. M. Roberts, J. Whittall, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1161–1164.
- [89] H.-U. Blaser, F. Spindler in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 247–264.
- [90] D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3533–3536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425–3428.
- [91] Y. Chi, Y.-G. Zhou, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120–4122.
- [92] R. Dorta, D. Broggini, R. Stop, H. Rüegger, F. Spindler, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267–278.
- [93] a) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102; b) S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201–2237.
- [94] T. Sammakia, E. L. Stangeland, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104–6105.
- [95] a) L. Schwink, T. Ireland, K. Püntener, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1143–1163; b) A. Patti, S. Pedotti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 587–602; c) H. Seo, B. Y. Kim, J. H. Lee, H.-J. Park, S. U. Son, Y. K. Cheng, *Organometallics* **2003**, *22*, 4783–4791; d) P. Barbaro, C. Bianchini, G. Giambastini, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4166–4172; e) J. Cabou, J. Brocard, L. Pélinski, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1185–1188.
- [96] H. Dai, X. Hu, H. Chen, C. Bai, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1467–1472.
- [97] H. Dai, X. Hu, H. Chen, C. Bai, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *209*, 19–22.
- [98] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676.
- [99] C. G. Leong, O. M. Akotsi, M. J. Ferguson, S. H. Bergens, *Chem. Commun.* **2003**, 750–751.

- [100] W. Barata, E. Herdtweck, K. Siega, M. Toniutti, P. Rigo, *Organometallics* **2005**, 24, 1660–1669.
- [101] K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 72–73.
- [102] G. Onodera, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3903–3906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3819–3822.
- [103] Y. Nishibayashi, A. Yamauchi, G. Onodera, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5875–5880.
- [104] H. Nishiyama in *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 182–191.
- [105] M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 593–596.
- [106] M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 92–93; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 111–114.
- [107] R. Kuwano, T. Uemura, M. Saitoh, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2263–2271.
- [108] B. Tao, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4048–4050; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3892–3894.
- [109] S. Gérard, Y. Pressel, O. Riant, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1889–1891.
- [110] B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4937–4940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4789–4792.
- [111] D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9473–9474.
- [112] B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8352–8353.
- [113] B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8779–8789.
- [114] B. H. Lipshutz, N. Tanaka, B. R. Taft, C.-T. Lee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1963–1966.
- [115] J. Chae, J. Yun, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4575–4579.
- [116] J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannouche, O. Riant, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1314–1319; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1292–1297.
- [117] C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4941–4943; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4793–4795.
- [118] C. Czekelius, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4575–4577.
- [119] D. Lee, D. Kim, J. Yun, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2851–2853; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2785–2787.
- [120] J. W. Han, N. Tokunaga, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12915–12916.
- [121] M. Ogasawara, A. Ito, K. Yoshida, T. Hayashi, *Organometallics* **2006**, 25, 2715–2718.
- [122] D. Männling, H. Nöth, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 854–855; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 878–879.
- [123] T. Hayashi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 351–363.
- [124] Siehe Lit. [7].
- [125] A. Schnyder, L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 996–998; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 931–933.
- [126] R. J. Kloeting, M. Lotz, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 255–264.
- [127] C. M. Crudden, Y. B. Hleba, A. C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9200–9201.
- [128] M. Sugimoto, T. Ohmura, Y. Miyake, S. Mitani, Y. Ito, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11174–11175.
- [129] P. W. Roesky, T. E. Müller, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2812–2814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2708–2710.
- [130] M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14286–14287.
- [131] L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, 30–31.
- [132] A. D. Sadow, I. Haller, L. Fadini, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14704–14705.
- [133] A. D. Sadow, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17012–17024.
- [134] Q. Xu, L.-B. Han, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2099–2101.
- [135] G. J. Clarkson, J. R. Ansell, D. J. Cole-Hamilton, P. J. Pogorzelec, J. Whittell, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1787–1792.
- [136] L. Wang, W. H. Kwok, A. S. C. Chan, T. Tu, X. Hou, L. Dai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2291–2295.
- [137] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2126–2135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024–2032, zit. Lit.
- [138] K. Muñiz, M. Nieger, *Organometallics* **2003**, 22, 4616–4619.
- [139] H. K. Cotton, F. F. Huerta, J.-E. Bäckvall, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2756–2763.
- [140] Neuere Übersichten zur asymmetrischen allylischen Alkylierung: a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921–2943; b) T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2684–2688; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2580–2584; c) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813–5837.
- [141] a) N. Oohara, K. Katagiri, T. Imamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2171–2175; b) M. M. Dell’Anna, P. Mastorilli, C. F. Nobile, G. P. Suranna, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 201, 131–135; c) T. Tu, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3847–3852; d) M. Raghunath, W. Gao, X. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3676–3681.
- [142] a) T. Tu, Y.-G. Zhou, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-C. Dong, Y.-H. Yu, J. Sun, *Organometallics* **2003**, 22, 1255–1265; b) X. Hu, H. Chen, H. Dai, X. Hu, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2073–2080; c) P. Barbaro, C. Bianchini, G. Giambastiani, A. Togni, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8279–8283; d) T. Mino, T. Ogawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 665, 122–126; e) S. Mourgues, D. Serra, F. Lamy, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, M. Guygou, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2820–2826; f) J. H. Lee, S. U. Son, Y. K. Chung, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2109–2113; g) X. Hu, H. Chen, H. Dai, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3415–3421; h) N. W. Boaz, J. A. Ponasiak, Jr., S. E. Large, S. D. Debenham, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2151–2154; i) H. Danjo, M. Higuchi, M. Yada, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 603–606; j) T. Mino, H. Segawa, M. Yamashita, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2833–2836; k) X. Hu, C. Bai, H. Dai, H. Chen, Z. Zheng, *J. Mol. Catal. A* **2004**, 218, 107–112; l) X.-P. Hu, H.-L. Chen, Z. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 541–548; m) V. N. Tsarev, S. E. Lyubimov, O. G. Bondarev, A. A. Korlyukov, M. Y. Antipin, P. V. Petrovskii, V. A. Davankov, A. A. Shiryaev, E. B. Benetsky, P. A. Vologzhanin, K. N. Gavrilov, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2097–2105; n) J. C. Anderson, J. Osborne, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 931–934; o) A. Bueno, R. M. Moreno, A. Moyano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1763–1778; p) M.-J. Jin, V. B. Takale, M. S. Sarkar, Y.-M. Kim, *Chem. Commun.* **2006**, 663–664; q) R. J. Kloeting, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 116–123.
- [143] a) J. Kang, J. H. Lee, K. S. Im, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 196, 55–63; b) S. Nakamura, T. Fukuzumi, T. Toru, *Chirality* **2004**, 16, 10–12; c) L. Routaboul, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2685–2690; d) F. L. Lam, T. T. L. Au-Yeung, H. Y. Cheung, S. H. L. Kok, W. S. Lam, K. Y. Wong, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 497–499.
- [144] B. F. Bonini, M. Fochi, M. Comes-Franchini, A. Ricci, L. Thijss, B. Zwanenburg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3321–3327.
- [145] V. N. Tsarev, S. I. Konkin, A. A. Shiryayev, V. A. Davankov, K. N. Gavrilov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1737–1741.
- [146] S.-L. You, X.-Z. Zhou, Y.-M. Luo, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7471–7472.
- [147] W.-H. Zheng, N. Sun, X.-L. Hou, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5151–5154.
- [148] X.-L. Hou, N. Sun, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4399–4401.
- [149] M. Sawamura, M. Sudoh, Y. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3309–3310.

- [150] A. Nowicki, A. Mortreux, F. Agbossou-Niedercorn, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1295–1298.
- [151] B. M. Trost, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759–6760.
- [152] X.-X. Yan, C.-G. Liang, Y. Zhang, W. Hong, B.-X. Cao, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6702–6704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6544–6546.
- [153] Eine aktuelle Kurzübersicht hierzu: H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4509–4513; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4435–4439.
- [154] M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059–3062.
- [155] K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2480–2482; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2426–2428, zit. Lit.
- [156] F. López, A. W. van Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2006**, 409–411.
- [157] a) D. B. Berkowitz, G. Maiti, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2661–2664; siehe auch: b) D. B. Berkowitz, W. Shen, G. Maiti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2845–2851.
- [158] A. Leitner, J. Larsen, C. Steffens, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7552–7557.
- [159] F. Kato, K. Hiroi, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 95–103.
- [160] Eine neuere Übersicht hierzu: M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552.
- [161] W.-P. Deng, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-W. Dong, *Chem. Commun.* **2000**, 1483–1484.
- [162] T. Tu, W.-P. Deng, X.-L. Hou, L.-X. Dai, X.-C. Dong, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3073–3081.
- [163] T. Tu, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3651–3653.
- [164] T. G. Kilroy, A. J. Hennessy, D. J. Connolly, Y. M. Malone, A. Farrell, P. J. Guiry, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *196*, 65–81.
- [165] a) D. Kiely, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7377–7380; b) D. Kiely, P. J. Guiry, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 545–561.
- [166] O. Loiseleur, P. Meier, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 218–220; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 200–202.
- [167] Eine neuere Übersicht zur atropselektiven Synthese von axial-chiralen Biarylverbindungen: G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [168] K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389–1392.
- [169] T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153–8156.
- [170] Eine Übersicht zur asymmetrischen Suzuki-Kupplung an axial-chirale Biaryle: O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223–4229.
- [171] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723–1724.
- [172] A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377–4386.
- [173] G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2805–2808.
- [174] 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.
- [175] B. Gotov, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1753–1756.
- [176] A. Böttcher, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2003**, 1595–1598.
- [177] H. Schumann, J. Kaufmann, H.-G. Schmalz, A. Böttcher, B. Gotov, *Synlett* **2003**, 1783–1788.
- [178] Eine Übersicht über Phosphanliganden mit chirogenem P-Zentrum in katalytischen asymmetrischen Reaktionen: K. V. L. Crépy, T. Imamoto, *Top. Curr. Chem.* **2003**, *229*, 1–40.
- [179] M. J. Johansson, N. C. Kann, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 233–244.
- [180] C. Korff, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, 530–531.
- [181] S. Pican, A.-C. Gaumont, *Chem. Commun.* **2005**, 2393–2395.
- [182] J. R. Moncarz, T. J. Brunker, J. C. Jewett, M. Orchowski, D. S. Gueck, *Organometallics* **2003**, *22*, 3205–3221.
- [183] E. A. Bercot, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10248–10249.
- [184] Eine Übersicht hierzu: M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 48–58.
- [185] M. Lautens, J.-L. Renaud, S. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1804–1805.
- [186] M. Lautens, S. Hiebert, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1437–1447.
- [187] S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4034–4037; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3944–3947.
- [188] S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17938–17947.
- [189] M. Li, X.-X. Yan, W. Hong, X.-Z. Zhu, B.-X. Cao, J. Sun, X.-L. Hou, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2833–2835.
- [190] a) M. Lautens, K. Fagnou, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5650–5651; b) M. Lautens, K. Fagnou, M. Taylor, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1677–1679.
- [191] M. Lautens, K. Fagnou, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14884–14892.
- [192] Eine Übersicht über Halogenideeffekte in der Übergangsmetallkatalyse: K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 26–49; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 26–47.
- [193] Y.-h. Cho, V. Zunic, H. Senboku, M. Olsen, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6837–6846.
- [194] M. Lautens, K. Fagnou, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5455–5460.
- [195] Übersichten hierzu: a) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824; b) L. Pu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873–9886.
- [196] N. Oguni, T. Omi, Y. Yamamoto, A. Nakamura, *Chem. Lett.* **1983**, 841–842.
- [197] M. Kitamura, S. Suga, K. Hawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072.
- [198] a) M.-C. Wang, D.-K. Wang, Y. Zhu, L.-T. Liu, Y.-F. Guo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1289–1294; b) M.-C. Wang, L.-T. Liu, J.-S. Zhang, Y.-Y. Shi, D.-K. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3853–3859; c) N. Faux, D. Razafimahafela, S. Picart-Goetheluck, J. Brocard, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1189–1197; d) M.-C. Wang, X.-H. Hou, C.-L. Xu, L.-T. Liu, G.-L. Li, D.-K. Wang, *Synthesis* **2005**, 3620–3626.
- [199] M. Li, X.-Z. Zhu, K. Yuan, B.-X. Cao, X.-L. Hou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 219–222.
- [200] C. Bolm, J. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850–14851.
- [201] J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Synthesis* **2005**, 840–842.
- [202] C. Bolm, N. Hermanns, J. P. Hildebrand, K. Muñiz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3607–3609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465–3467.
- [203] J. Rudolph, N. Hermanns, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997–4000.
- [204] J. Rudolph, F. Schmidt, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 867–872.
- [205] a) H. Fujihara, K. Nagai, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055–12056; b) T. Soeta, K. Nagai, H. Fujihara, M. Kuriyama, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9723–9727.
- [206] M.-C. Wang, C.-L. Xu, Y.-X. Zou, H.-M. Liu, D.-K. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5413–5416.
- [207] M.-C. Wang, L.-T. Liu, Y.-Z. Hua, J.-S. Zhang, Y.-Y. Shi, D.-K. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2531–2534.
- [208] Eine ausgewählte Übersicht hierzu: C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.

- [209] K. Oisaki, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5644–5645.
- [210] K. Oisaki, D. Zhao, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164–7165.
- [211] A. Salvador González, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977–2980.
- [212] Eine Übersicht hierzu: J. Montgomery, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3980–3998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890–3908.
- [213] X.-Q. Tang, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6950–6954.
- [214] W.-S. Huang, J. Chan, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4221–4223.
- [215] K. M. Miller, W.-S. Huang, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3442–3443.
- [216] E. A. Colby, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 156–166.
- [217] a) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11514–11515; b) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10682–10691.
- [218] K. M. Millar, E. A. Colby, K. S. Woodin, T. F. Jamison, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1533–1536.
- [219] K. M. Miller, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3077–3080.
- [220] S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1402–1405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364–1367.
- [221] S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4031–4034; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3941–3944.
- [222] H.-Y. Jang, M. J. Krische, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 653–661.
- [223] H.-Y. Jang, R. R. Huddleston, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4664–4668.
- [224] J.-R. Kong, C.-W. Cho, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11269–11276.
- [225] J.-R. Kong, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 718–719.
- [226] Eine Übersicht hierzu: A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236.
- [227] Übersichten hierzu: a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829–2844; b) T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13–21.
- [228] B. L. Feringa, R. Badorrey, D. Peña, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5834–5838.
- [229] F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784–12785.
- [230] F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2812–2816; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2752–2756.
- [231] R. D. Mazery, M. Pullez, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9966–9967.
- [232] D. Peña, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1836–1837.
- [233] S. R. Harutyunyan, F. López, W. R. Browne, A. Correa, D. Peña, R. Badorrey, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9103–9118.
- [234] L.-T. Liu, M.-C. Wang, W.-X. Zhao, Y.-L. Zhou, X.-D. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 136–141.
- [235] P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195–3198.
- [236] V. E. Albrow, A. J. Blake, R. Fryatt, C. Wilson, S. Woodward, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2546–2557.
- [237] H. Dai, X. Hu, H. Chen, C. Bai, Z. Zheng, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *211*, 17–21.
- [238] Eine Übersicht hierzu: D. Carmona, M. P. Lamata, L. A. Oro, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200–202, 717–772.
- [239] O. García Mancheño, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Organometallics* **2005**, *24*, 557–561.
- [240] S.-i. Fukuzawa, Y. Yahara, A. Kamiyama, M. Hara, S. Kikuchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5809–5812.
- [241] O. García Mancheño, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456–457.
- [242] K. Tanaka, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 933–935.
- [243] K. Tanaka, Y. Hagiwara, K. Noguchi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7426–7429; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7260–7263.
- [244] J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400–13401.
- [245] Eine Übersicht hierzu: C. Nájera, J. M. Sansano, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6428–6432; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6272–6276.
- [246] W. Zeng, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5055–5058.
- [247] W. Gao, X. Zhang, M. Raghunath, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4241–4244.
- [248] X.-X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2013–2017; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979–1983.
- [249] S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394–16395.
- [250] C. Chen, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174–10175.
- [251] T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795–1798.
- [252] M. M.-C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572–4573.
- [253] R. Shintani, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4216–4219; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082–4085.
- [254] R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778–10779.
- [255] A. Suárez, C. W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244–11245.
- [256] M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overman, J. Ziller, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1449–1456.
- [257] a) Y. Donde, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2933–2934; b) C. E. Anderson, Y. Donde, C. J. Douglas, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 648–657.
- [258] R. Peters, Z.-q. Xin, D. F. Fischer, W. B. Schweizer, *Organometallics* **2006**, *25*, 2917–2920.
- [259] M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5823–5827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694–5698.
- [260] A. Moyano, M. Rosol, R. M. Moreno, C. López, M. A. Maestro, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1899–1903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1865–1869.
- [261] Neuere Übersichten hierzu: a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012; b) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Commun.* **2003**, 167–170; c) E. Vedejs, O. Daugulis, J. A. MacKay, E. Rozners, *Synlett* **2001**, 1499–1505.
- [262] Eine kurze Übersicht hierzu: A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5552–5557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436–5441.
- [263] Einige chirale DMAP-Katalysatoren mit Ferrocengerüst wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben, allerdings sind ihre enantioselektiven Wirkungen bislang geringer als die der von Fu entwickelten Katalysatoren. Siehe: a) S. H. Paek, S. C. Shim, C. S. Cho, T.-J. Kim, *Synlett* **2003**, 849–851; b) J. G. Seitzberg, C. D. I. Søtofte, P.-O. Norrby, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8332–8337.
- [264] a) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420; b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542–547.
- [265] A. H. Mermerian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4050–4051.
- [266] A. H. Mermerian, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5604–5607.
- [267] A. H. Mermerian, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 971–974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 949–952.
- [268] a) T. H. Black, S. M. Arrivo, J. S. Schumm, J. M. Knobeloch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1524–1525; b) T. H. Black, S. M. Arrivo, J. S. Schumm, J. M. Knobeloch, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5425–5430.

- [269] I. D. Hills, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4051–4054; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3921–3924.
- [270] Eine kurze Übersicht hierzu: C. Schneider, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 771–772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 744–746.
- [271] C. Zhu, X. Shen, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352–5353, zit. Lit.
- [272] B. L. Hodous, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578–1579.
- [273] J. E. Wilson, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6518–6520; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358–6360.
- [274] B. L. Hodous, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10006–10007.
- [275] S. L. Wiskur, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6176–6177.
- [276] Eine Übersicht hierzu: D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–892.
- [277] S. I. Pereira, J. Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10175–10177.
- [278] M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790–3800.
- [279] S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610–6611.
- [280] I. Fernández, V. Valdivia, B. Gori, F. Alcudia, E. Álvarez, N. Khiar, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1307–1310.
- [281] a) S. Minière, V. Reboul, R. Gómez Arrayás, P. Metzner, J. C. Carretero, *Synthesis* **2003**, 2249–2254; b) S. Minière, V. Reboul, P. Metzner, *Arkivoc* **2005**, *6*, 161–177.
- [282] S. Minière, V. Reboul, P. Metzner, M. Fochi, B. F. Bonini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3275–3280.
- [283] T. Nishimura, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11010–11011.
- [284] S. Matsumura, Y. Maeda, T. Nishimura, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8862–8869.