

Enantioselektive Dimetallkatalyse von Michael-Additionen zur Bildung quartärer Stereozentren**

Sascha Jautze und René Peters*

Direkte konjugierte Additionen von α -Carbonyl-stabilisierten Nucleophilen an aktivierte Olefine zählen aufgrund der perfekten Atomökonomie und der Vielseitigkeit der aktivierenden funktionellen Gruppen zu den attraktivsten Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung. Im Fall katalytisch-*asymmetrischer* Varianten mit 1,3-Dicarbonylderivaten als Nucleophilen wurde eine hohe Effizienz erreicht.^[1] Dagegen konnte für die konjugierte Addition von α -Cyanoacetaten an Enone bisher kein allgemein anwendbarer, praktikabler, hochaktiver und hochenantioselektiver Katalysator gefunden werden. Dies lässt sich unter anderem damit erklären, dass α -Cyanoacetate keine Zweipunktbindung zu einer Lewis-Säure eingehen können. In Anbetracht des Bedarfs an effizienten katalytisch-*asymmetrischen* Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung, die die Bildung substituierter quartärer Stereozentren ermöglichen^[2] und dadurch den Zugang zu einer Vielfalt von multifunktionellen chiralen Bausteinen ermöglichen sollten,^[3] galt unser besonderes Interesse in der vorliegenden Studie der direkten Michael-Addition von trisubstituierten α -Cyanoacetaten an Enone.

Enolatbildung durch Deprotonierung von trisubstituierten α -Cyanoacetaten mit Brønsted-Basen wie tertiären Aminen kann die konjugierte Addition zwar auslösen,^[4] aber basische Bedingungen können auch Nebenreaktionen mit baseempfindlichen Gruppen verursachen. Um präparativ nützliche Enantioselektivitäten und Ausbeuten zu erzielen, werden meist Tieftemperaturtechniken, hohe Katalysatorkonzentrationen und lange Reaktionszeiten benötigt. Ito et al. beschrieben 1992 den bahnbrechenden Befund, dass ein Rh^I -Komplex mit einem *trans*-chelatisierenden P,P-Liganden die Addition von α -Cyanopropionaten an Vinylketone mit

hoher Enantioselektivität ohne den Zusatz einer Base katalysiert.^[5] Allerdings ging die Enantioselektivität fast vollständig verloren, wenn größere α -Substituenten als eine Methylgruppe verwendet wurden. Richards et al. entdeckten, dass ein Pd^{II} -Pinzettenkomplex die Reaktion in Gegenwart von iPr_2NEt als Cokatalysator ebenfalls beschleunigt, jedoch mit niedriger Enantioselektivität.^[6] Mit einem sterisch anspruchsvollen Pd^{II} -Pinzettenkomplex erhielten Uozumi et al. gute Enantioselektivitäten unter ähnlichen Reaktionsbedingungen, stießen aber auf dieselbe Einschränkung bezüglich der α -Methylsubstituenten.^[7] Eine konzeptionell andere Herangehensweise verfolgten Jacobsen et al. mit dem Einsatz eines dimeren O-verbrückten Al-Salen-Komplexes.^[8] Anders als weiche Lewis-Säure-Katalysatoren tolerierte dieser Katalysator auch α -Phenyl-substituierte α -Cyanoacetate. Die Verwendung von α -Aryl- und α -Amino-substituierten α -Cyanoacetaten wurde für die Addition an α,β -ungesättigte Imide ohne den Zusatz einer Base beschrieben.^[9] Der Einsatz von unsubstituierten Vinylakzeptoren wurde nicht erwähnt.

Hier berichten wir über die Verwendung des dipalladacyclischen Komplexes **FBIP-Cl**, der die allgemeinen Vorteile von weichen Lewis-Säuren wie hohe katalytische Aktivität aufgrund geringer Oxophilie und daraus resultierender vernachlässigbarer Produkthemmung nutzt^[10] und zugleich die Strukturbeschränkungen bisheriger Katalysatoren später Übergangsmetalle überwindet. Die Idee hinter dieser Entwicklung war, dass ein weicher Dimetallkomplex, der beide Substrate simultan aktivieren kann, nicht nur zu einer höheren katalytischen Aktivität, sondern auch zu einer verbesserten Stereokontrolle infolge eines hochgeordneten Übergangszustandes führen sollte. Das α -Cyanoacetat sollte durch Enolisierung infolge der Koordination der Nitrilfunktion an das Pd^{II} -Zentrum aktiviert werden, während das Enon durch Koordination der olefinischen Doppelbindung an die carbo-phile Lewis-Säure als Elektrophil aktiviert würde. Eine kooperative Reaktivität zwischen zwei Metallzentren wurde für enzymatische Systeme vorgeschlagen^[11] und auch als Entwurfsprinzip für künstliche Katalysatoren beschrieben.^[12]

Der Dipalladacyclus **FBIP-OTs**, der *in situ* aus **FBIP-Cl** durch Umsetzung mit AgOTs erzeugt wird,^[13] war in der Tat in der Lage, die Addition von α -Phenyl-substituiertem Cyanoacetat **1Aa** ($R = Me$) an Methylvinylketon (MVK) sauber zu katalysieren (Katalysatorvorstufe: 0.5 Mol-%), wenn auch mit niedriger Enantioselektivität (Tabelle 1, Eintrag 1).^[14,15]

Die Enantioselektivität konnte durch Verwendung sterisch anspruchsvoller Ester erheblich verbessert werden, allerdings auf Kosten der Reaktionsgeschwindigkeit (Tabelle 1, Einträge 2 und 4; Anfangsgeschwindigkeit mit $c = 0.2 \text{ mol L}^{-1}$: **1Ab**: 40.6; **1Ad**: $18.4 \text{ mmol L}^{-1} \text{ h}^{-1}$). Mit dem Ziel, die Reaktivität mit dem *tert*-Butylester **1Ad** zu erhöhen,

[*] S. Jautze, Prof. Dr. R. Peters

Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, Hönggerberg HCI E 111
8093 Zürich (Schweiz)

Prof. Dr. R. Peters

Neue Adresse: Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)

Fax: (+49) 711-685-64321

E-Mail: rene.peters@oc.uni-stuttgart.de

[**] Diese Arbeit wurde durch ein TH-Forschungsprojekt (TH-01/07-1) und F. Hoffmann-La Roche finanziell unterstützt. Wir danken Priv.-Doz. Dr. Martin Karpf und Dr. Paul Spurr (beide F. Hoffmann-La Roche) für das sorgfältige Lesen des Manuskripts, Paul Seiler (ETHZ) für die Röntgenkristallstrukturanalyse und Stefan Diethelm (ETHZ) für geschickte experimentelle Arbeiten während seines Forschungspraktikums.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (z. B. experimentelle Details) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200803539> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Modellreaktion.^[a]

	1A	R	Lsgm.	Ar	Additiv (Mol-%)	Ausb. [%]^[b]	ee^[c]
1	1Aa	Me	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -Tol	–	95	11
2	1Ab	Et	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -Tol	–	93	33
3	1Ac	Bn	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -Tol	–	100	41
4	1Ad	<i>t</i> Bu	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -Tol	–	81	81
5	1Ad	<i>t</i> Bu	CHCl ₃	<i>p</i> -Tol	–	60	69
6	1Ad	<i>t</i> Bu	Toluol	<i>p</i> -Tol	–	71	56
7	1Ad	<i>t</i> Bu	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	<i>p</i> -Tol	–	96	62
8	1Ad	<i>t</i> Bu	Et ₂ O	<i>p</i> -Tol	–	94	54
9	1Ad	<i>t</i> Bu	THF	<i>p</i> -Tol	–	69	46
10	1Ad	<i>t</i> Bu	DME	<i>p</i> -Tol	–	49	38
11	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	<i>p</i> -Tol	–	97	75
12	1Ad	<i>t</i> Bu	MeCN	<i>p</i> -Tol	–	13	11
13	1Ad	<i>t</i> Bu	EtOH	<i>p</i> -Tol	–	> 99	4
14	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	Mes	–	99	84
15	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	Tipp	–	> 99	86
16	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	Tipp	HOAc (10)	99	90
17	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	Tipp	HOAc (1)	99	90
18 ^[d]	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	Tipp	HOAc (20)	> 99	90
19 ^[e]	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	Tipp	HOAc (20)	94	88
20 ^[e]	1Ad	<i>t</i> Bu	Diglyme	Tipp	HOAc (10)	93	86
21	1Ae	R^[f]	Diglyme	Tipp	HOAc (20)	> 99	95

[a] Mes = 2,4,6-Me₃C₆H₂; Tipp = 2,4,6-*i*Pr₃C₆H₂; 25 mg **1A**, 2.0 Äquiv. MVK, 0.5 mL Lösungsmittel, falls nichts anderes angegeben. [b] Bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie. [c] Bestimmt mittels HPLC. [d] 0.2% **FBIP-Cl**, 1.2 Mol-% Ag-Salz, 110 µL Diglyme. [e] 0.1 Mol-% **FBIP-Cl**, 0.6 Mol-% Ag-Salz, 110 µL Diglyme. [f] R = CH(*i*Pr)₂, 250 mg **1Ae**, 1.4 mL Diglyme.

wurden mehrere Lösungsmittel getestet, wobei ein großer Einfluss des Reaktionsmediums festgestellt wurde. Die Enantioselektivität ist in allen getesteten Lösungsmitteln niedriger als in CH₂Cl₂, während die Reaktivität in Cyclohexan, Et₂O, Diglyme und EtOH (Tabelle 1, Einträge 7, 8, 11 und 13) deutlich steigt. Während die Reaktion im protischen Lösungsmittel EtOH nahezu racemisches Produkt liefert, wurde in Diglyme eine vielversprechende Selektivität erhalten, die durch ein sterisch anspruchsvolleres Sulfonatgegenion weiter verbessert wurde (Tabelle 1, Einträge 14 und 15).

Die in den Einträgen 1–15 in Tabelle 1 aufgeführten Ergebnisse wurden mit kommerziellem MVK erhalten. Überraschenderweise führte eine Reinigung des MVK durch Destillation zu einer drastischen Verringerung der Enantioselektivität (74% ee, 0.2 Mol-% **FBIP-Cl**, 1.2 Mol-% Ag-O₃S-Tipp, 2 Äquiv. MVK, Diglyme, RT). Da kommerzielles MVK mit Essigsäure und Hydrochinon stabilisiert ist, wurde der Einfluss dieser Reagentien auf die Reaktion untersucht. Während Hydrochinon die Reaktionsgeschwindigkeit leicht senkt, konnte mit katalytischen Mengen Essigsäure eine Verbesserung der Enantioselektivität erzielt werden. Beinahe

identische Resultate wurden mit 1, 10 und 20 Mol-% HOAc erhalten (Tabelle 1, Einträge 16–20). Mit nur 0.2 Mol-% Katalysator wurden ähnliche Ergebnisse erhalten (Eintrag 18), und selbst mit 0.1 Mol-% war die Reaktion in 20 h noch relativ ergiebig (Einträge 19 und 20). Obwohl der Ester **1Ae** mit seiner sterisch besonders anspruchsvollen (Diisopropyl)-methylgruppe unter optimierten Reaktionsbedingungen noch höhere Selektivitäten zuließ (Tabelle 1, Eintrag 21), wurden für die Untersuchung des Anwendungsbereichs aus praktischen Gründen *t*Bu-Ester verwendet.

Bemerkenswerterweise reagierte eine Auswahl von α-Aryl-α-cyanoacetatdonoren mit verschiedenen Vinylketonakzeptoren mit hervorragender Ausbeute und hoher Enantioselektivität (Tabelle 2). Unlängst konnte gezeigt werden, dass die Produktklasse sehr nützlich für die Synthese von β^{2,2}-Aminosäuren ist.^[4b] Wie aus Eintrag 2 in Tabelle 2 ersichtlich ist, war kein großer Überschuss an MVK nötig. Mit zunehmender Größe des Alkylsubstituenten R² am Vinylketon sank die Reaktionsgeschwindigkeit, und Mengen der Katalysatorvorstufen von bis zu 1.0 Mol-% wurden notwendig, um quantitative Ausbeuten zu erhalten (Tabelle 2, Einträge 2–4), während die Enantioselektivität kaum beeinflusst wurde. Demgegenüber verlief die Reaktion mit Arylvinylketonen weniger enantioselektiv (76–77% ee, Tabelle 2, Einträge 5

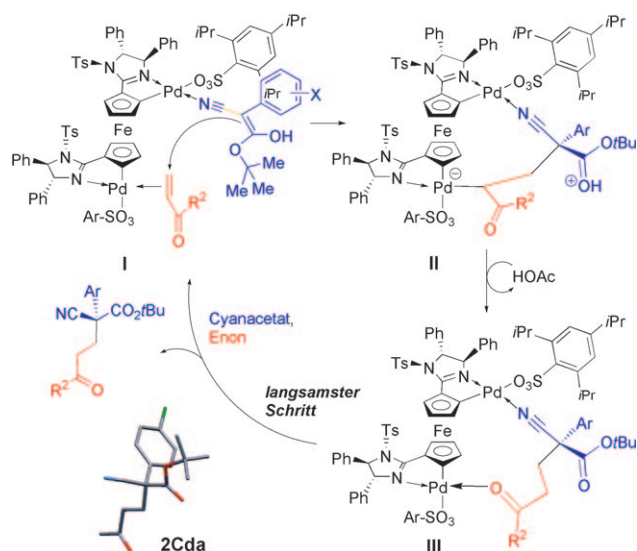
Tabelle 2: Bandbreite und Grenzen der Reaktion.^[a]

	1	R¹	R²	2	Mol-% FBIP-Cl	Ausb. [%]^[b]	ee [%]^[c]
1	1Ad	Ph	Me	2Ada	0.2	> 99	90
2 ^[d]	1Ad	Ph	Me	2Ada	0.2	99	89
3	1Ad	Ph	Et	2Adb	0.75	> 99	88
4	1Ad	Ph	<i>n</i> -Pr	2Adc	1.0	90	86
5	1Ad	Ph	<i>n</i> -Pent	2Add	1.0	98	89
6	1Ad	Ph	Ph	2Ade	1.0	95	77
7	1Ad	Ph	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	2Adf	1.0	80	76
8	1Bd	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	2Bda	0.1	> 99	94
9 ^[e]	1Bd	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	2Bda	0.05	> 99	89
10	1Cd	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	2Cda	0.1	> 99	95
11 ^[f]	1Cd	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	2Cda	0.05	99	91
12 ^[e,f]	1Cd	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	2Cda	0.02	98	85
13	1Cd	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Et	2Cdb	0.5	> 99	94
14	1Dd	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	Me	2Dda	0.5	> 99	95
15	1Dd	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	Me	2Dda	0.2	> 99	93
16	1Ed	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	Me	2Eda	0.25	> 99	91
17	1Fd	<i>m</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	2Fda	0.5	> 99	91
18	1Gd	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	2Gda	0.5	> 99	91
19	1Hd	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	Me	2Hda	0.5	> 99	91
20	1Id	<i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄	Me	2Ida	1.0	> 99	80
21	1Jd	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	Me	2Jda	0.5	> 99	90

[a] 100–250 mg **1**, 2.0 Äquiv. MVK, 0.2–1.4 mL Diglyme. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Bestimmt mittels HPLC. [d] 1.2 Äquiv. MVK. [e] Reaktionszeit 48 h. [f] 40°C.

und 6). Am α -Aryl-Substituenten R^1 wurden sowohl elektronenziehende als auch -schiebende Gruppen gut toleriert (Tabelle 2, Einträge 8–21). Mit Akzeptorsubstituenten in *para*-Stellung (Tabelle 2, Einträge 8–15) wurde die Reaktivität und die Enantioselektivität etwas erhöht, weshalb die Menge an Katalysatorvorstufe auf bis zu 0.02 Mol-% verringert werden konnte (Tabelle 2, Eintrag 12, Umsatzzahl: 2450 (monomere Katalysator)), wohingegen durch Alkylsubstituenten die Reaktion nur wenig verlangsamt wurde. Substituenten in *meta*-Stellung erschwerten die Addition und verlangten höhere Katalysatormengen, hatten aber unabhängig von ihren elektronischen Eigenschaften keinen negativen Einfluss auf die Enantioselektivität.^[16] Die Reaktionsführung ist sehr einfach und erfordert keinerlei Schutzgastechnik, sodass die beschriebenen Experimente an der Luft ausgeführt wurden. In den meisten Fällen war keine Säulenchromatographie nötig, um analytisch reine Produkte zu erhalten, da keine Nebenprodukte entstanden. Der Enonüberschuss wurde durch Verdampfung entfernt, während der Katalysator durch Filtration über wenig Kieselgel abgetrennt wurde.

Während der Entwicklung des Syntheseprozesses nahmen wir an, dass sowohl das Nucleophil als auch das Elektrophil über einen kooperativen Dimetallmechanismus aktiviert würden (Schema 1). Die Koordination der Nitrilgruppe an



Schema 1. Vorgeschlagener kooperativer intramolekularer Dimetallmechanismus sowie Röntgenkristallstruktur von **2Cda**.

das Pd^{II} -Zentrum würde die Enolisierung vereinfachen, während das Enon durch Koordination der $C=C$ -Bindung an das carbophile Pd^{II} aktiviert würde. Die resultierende Produktkonfiguration würde von der Seitenselektivität der Annäherung des Enols an den Michael-Akzeptor abhängen. Um die enantiotopen Seiten zu unterscheiden, sollte der Katalysator deshalb a) die Konformation bezüglich der $C-CN-\sigma$ -Bindung steuern und b) das Enon dirigieren. Die Konformation des reaktiven Intermediats wird durch die sperrige Estergruppe und das besonders große Sulfonatgegenion gesteuert, die voneinander wegweisen sollten, um ungünstige sterische Wechselwirkungen zu vermindern. Die Steuerung

des Enons wird durch den kooperativen Mechanismus gewährleistet, in Übereinstimmung mit der absoluten Konfiguration (*Si*-Seitenangriff auf **1**), die für **2Cda** durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt wurde (Schema 1).^[17]

Kinetische, spektroskopische und Enantioselektivitätsdaten liefern stichhaltige Hinweise für einen Dimetallmechanismus. In vorausgegangenen Studien zur Aza-Claisen-Umlagerung von allylischen Trifluoracetimidaten haben wir gezeigt, dass das Cl-verbrückte Dimer **FBIP-Cl** durch Aktivierung mit Silbertosylat eine monomere Katalysatorspezies bildet, in der der MeCN-Ligand reversibel und diastereoselektiv an eine der zwei möglichen Koordinationsstellen am Pd^{II} bindet, während die andere durch das Sulfonatanion blockiert bleibt,^[13b] das auch nicht durch einen Überschuss an MeCN verdrängt wird. Es war daher wahrscheinlich, dass die Substratkoordination selektiv über eine Substitution des MeCN erfolgt. Wie 1H -NMR-Messungen belegten, erhält man bei Aktivierung von **FBIP-Cl** mit Ag- O_3S -Tipp eine analoge monomere Spezies. Für **FBIP- O_3S -Tipp** haben NOESY/ROESY-Experimente ergeben, dass die aktive Koordinationsstelle wie erwartet *trans* zum Imidazolin-*N*-Donor ist (siehe Hintergrundinformationen). Bei Umsetzung des aktivierten Katalysators mit Cyanoacetat **1Ad** (2.5 Äquiv./Pd) in $CDCl_3$ wurde mittels 1H -NMR-Spektroskopie ein rascher partieller Austausch des MeCN durch Substrat beobachtet (siehe Hintergrundinformationen). Basierend auf dem HSAB-Konzept ist zu erwarten, dass das weichere N- und nicht das härtere O-Atom an die weiche Lewis-Säure bindet, um die Enolisierung zu beschleunigen. Dies wird durch die Tatsache gestützt, dass kein Michael-Additionsprodukt gebildet wurde, wenn **1Ad** durch Diethyl- α -phenylmalonat ersetzt wurde.^[18]

Die Anfangsgeschwindigkeiten mit dem entsprechenden S_p -konfigurierten Ferrocenylmonoimidazolin-Monopalladacyclus **FIP-Cl**^[19] aktiviert mit Ag- O_3S -Tipp waren lediglich 2.1-mal niedriger als mit dem Bispalladacyclus unter identischen Reaktionsbedingungen (0.5 Mol-% Katalysatorvorstufe, 25 mg **1Ad**, 2 Äquiv. MVK, 0.2 Äquiv. HOAc, 0.5 mL Diglyme, RT), aber das Produkt wurde mit niedriger und inverser Enantioselektivität gebildet (–45% *ee*, bevorzugter Angriff des MVK an der *Re*-Seite von **1**).^[20]

Die Anfangsreaktionsgeschwindigkeit der durch **FBIP- O_3S -Tipp** katalysierten Modellreaktion zeigt eine Abhängigkeit 1. Ordnung bezüglich des aktivierten Katalysators, des Michael-Donors und des Michael-Akzeptors (Hintergrundinformationen, Diagramme S1–S6). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist jedoch nicht die Bildung der C-C-Bindung (die der enantioselektivitätsbestimmende Schritt ist), sondern die Dekomplexierung des zweizähligen Produkts, das einen Chelatkomplex mit dem Dimetallsystem bildet (Chelateffekt) und dadurch Komplex **III** gegen einen Ligandenaustausch stabilisiert. Dies wurde offensichtlich durch die Abhängigkeit der Anfangsumsätze von der Reaktionszeit, bestimmt mittels HPLC (Reaktionsabbruch mit Hexan/Diglyme/*i*PrOH führt zur Abspaltung des Produkts **2** von **III**, Abbildung 1). Extrapolation der Geraden auf $t_0 = 0$ h ergibt einen positiven y -Achsenabschnitt. Mit anderen Worten: Nach der Zugabe der Substrate erfolgt die C-C-Bindung nahezu augenblicklich. Die Menge an Produkt kor-

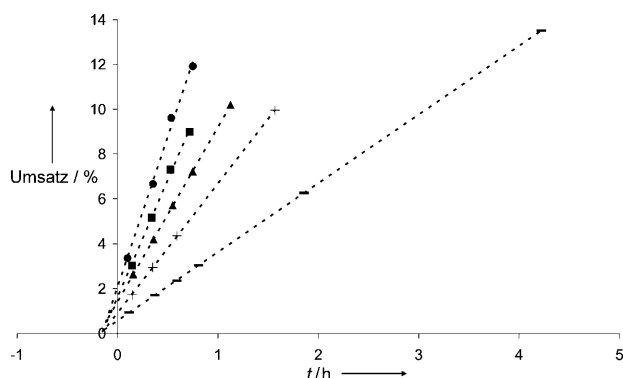


Abbildung 1. Verhältnis zwischen Umsatz (bestimmt mittels HPLC) und Zeit (25 mg **1 Ad**, 2.0 Äquiv. MVK, kat. Ag-O₃S-Tipp, 0.5 mL Diglyme) für unterschiedliche Mengen der **FBIP-Cl**-Katalysatorvorstufe; ●: 1.0 Mol-% ($y = 13.3x + 2.06$), ■: 0.8 Mol-% ($y = 10.4x + 1.61$), ▲: 0.6 Mol-% ($y = 7.78x + 1.42$), +: 0.4 Mol-% ($y = 5.80x + 0.92$), -: 0.25 Mol-% ($y = 3.10x + 0.57$); $R^2 \geq 0.995$ in allen Fällen.

reliert innerhalb des experimentellen Fehlers mit der doppelten Menge der Katalysatorvorstufe, da dieser zwei aktive monomere Katalysatormoleküle bildet. Demgegenüber verläuft die Auftragung für den Monopalladacyclus-Katalysator **FIP-Cl** (für den wir ebenfalls eine Reaktion erster Ordnung bezüglich des aktivierten Katalysators gefunden haben, wodurch ein intermolekularer Dimetall-Doppelaktivierungsmechanismus ausgeschlossen werden kann) durch den Nullpunkt (Hintergrundinformationen, Diagramm S9). Dies bedeutet, dass die C-C-Bindungsbildung in diesem Fall nicht augenblicklich erfolgt. Ein *Re*-Seitenangriff von Komplex **I** an das Enon (Monometall-Mechanismus) ist folglich erheblich langsamer als die intramolekulare C-C-Bindungsknüpfung. Dies erklärt, warum der monometallische Reaktionsweg nicht die Enantioselektivität für die Reaktion mit **FBIP-Cl** beseitigt, obwohl der **FIP-Cl** Monometallkatalysator insgesamt eine ähnliche Aktivität aufweist. Die Tatsache, dass die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit in beiden Fällen ähnlich ist, liegt also nur an der langsamen Dekomplexierung in **III**, während für den Monopalladacyclus kein Chelateffekt möglich ist und daher die Dekomplexierung erheblich schneller abläuft.

Die Dekomplexierung von **2** ist im Fall des Bispalladacyclus ein reversibler Schritt, denn es wurde eine geringe Produkthemmung gefunden (Hintergrundinformationen, S7–S8). Größere Reste R² verlangsamen die Dekomplexierung und den Umsatz, da der Angriff durch Substrat **1** auf **III** wahrscheinlich über einen assoziativen Mechanismus an dem Pd-Zentrum erfolgt, das an den schwächeren Keton-donor koordiniert.

Der Mechanismus erklärt ebenso, warum Phenylvinylketone (PVKs) in dieser Studie langsamer reagierten als das weniger sperrige MVK, obwohl sie an und für sich elektrophiler sind.^[5] Dies ist in Übereinstimmung mit den niedrigeren *ee*-Werten, die man mit den PVKs erhält (Tabelle 2, Einträge 5 und 6), da die höhere Elektrophilie der Michael-Akzeptoren zu vermehrter Produktbildung über die Hintergrundreaktion führt, die nach dem Monometall-Mechanismus erfolgt (Angriff von der sterisch besser zugänglichen *Re*-

Seite). Eine Beschleunigung der Hintergrundreaktion wurde auch mit zunehmendem Überschuss des MVK beobachtet (Hintergrundinformationen, S10). Andererseits vermindern elektronenziehende Substituenten an der α -Arylgruppe in **1** die inhärente Nukleophilie des erzeugten Enols und minimieren die Hintergrundreaktion, sodass die Enantioselektivität entsprechend steigt.

Der Dimetall-Mechanismus über eine Koordination der C-C-Doppelbindung des Akzeptors erklärt weiterhin, weshalb HOAc für eine hohe Enantioselektivität nötig ist, obwohl es keinen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. In der konjugierten Addition sollte sich zunächst Komplex **II** bilden, in dem Pd^{II} an das α -C-Atom gebunden ist. Um das Produkt zu bilden, muss ein Protonentransfer von der protonierten Estergruppe zum nukleophilen Enolat-C-Atom erfolgen. Falls diese H⁺-Übertragung nicht genügend schnell abläuft, könnte eine β -Hydrid-Eliminierung mit ihr konkurrieren, wodurch eine Pd⁰-Spezies gebildet würde.^[21] Durch die Zugabe von HOAc wird der notwendige Protonentransfer beschleunigt, während das erzeugte Acetat den neutralen Ester freisetzt.

Zusammenfassend haben wir einen weichen, Lewis-sauren Komplex entwickelt, der in der Lage ist, eine hochenantioselektive Michael-Addition von α -Aryl-substituierten α -Cyanoacetaten an Vinylketone zu katalysieren.^[22] Dies war bisher mit weichen Lewis-Säuren nicht gelungen, weil die enantiotopen Seiten im cyanosubstituierten Enol wegen des großen Abstands des nukleophilen C-Atoms zum Metall-Zentrum schwierig zu diskriminieren sind. Das von uns entwickelte Katalysatorsystem ist nun in der Lage, a) die Konformation der C-CN- σ -Bindung des Michael-Donors zu steuern und b) das Enon über einen Dimetall-Mechanismus zu dirigieren, sodass die enantiotopen Seiten des Enols differenziert werden. Der vorgeschlagene Mechanismus wurde anhand von Enantioselektivitäts- sowie spektroskopischen und kinetischen Daten verifiziert.^[23] Bemerkenswerterweise ist derselbe Katalysator, der einfach in vier Stufen aus Ferrocen diastereomerenrein zugänglich ist, sowohl in der Aza-Claisen- als auch in der direkten Michael-Reaktion hocheffizient, trotz der fundamentalen Unterschiede in der Geometrie der beteiligten Übergangszustände. Die Reaktion hat viele praktische Vorzüge (niedrige Katalysatormengen, hohe Konzentrationen, Durchführung bei Raumtemperatur ohne Schutzgas) und liefert hervorragende Ausbeuten. Derzeitige Anstrengungen richten sich auf eine Beschleunigung der Dekomplexierung, um die Umsatzfrequenz weiter zu erhöhen.

Eingegangen am 21. Juli 2008,
veränderte Fassung am 22. August 2008
Online veröffentlicht am 27. Oktober 2008

Stichwörter: C-C-Kupplungen · Dimetallkatalyse · Imidazoline · Michael-Additionen · Palladacyclen

- [1] Übersicht zu konjugierten Additionen: a) M. Kanai, M. Shibasaki in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley, New York, **2000**, S. 569–592; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 171; c) J. Christoffers, A. Baro, *Angew.*

- Chem.* **2003**, *115*, 1726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688; d) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle, *Synthesis* **2007**, 1279.
- [2] a) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473; c) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388.
- [3] R. Peters, D. F. Fischer, S. Jautze, F. M. Koch, T. Kull, P. S. Tiseni, Z.-q. Xin, M. Zajac, *Chimia* **2008**, *62*, 497.
- [4] a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057; b) T.-Y. Liu, R. Li, Q. Chai, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319; Acrolein als Akzeptor: c) F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301; d) M. Bell, K. Frisch, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5407; Nitroolefine als Akzeptoren: e) H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105; Vinylsulfone als Akzeptoren: f) H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8948; g) T.-Y. Liu, J. Long, B.-J. Li, L. Jiang, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097; α -Cl-Acrylonitril als Akzeptor: h) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928; i) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768; Phasentransferkatalyse mit einem Enon/Inoat: j) X. Wang, M. Kitamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1038.
- [5] a) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439; alternative Rh-Katalysatoren: c) K. Inagaki, K. Nozaki, H. Takaya, *Synlett* **1997**, 119; d) Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2968; frühere Studien mit nichtenantioselektiven Ru- und Rh-Katalysatoren: e) T. Naota, H. Taki, M. Mizuno, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5954; f) S. Paganelli, A. Schionato, C. Botteghi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2807; Ir-Katalysator: g) D. Carmona, J. Ferrer, M. Lorenzo, F. J. Lahoz, I. T. Dobrinovitch, L. A. Oro, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1657.
- [6] a) M. A. Stark, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5881; b) M. A. Stark, G. Jones, C. J. Richards, *Organometallics* **2000**, *19*, 1282.
- [7] a) K. Takenaka, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1833; b) K. Takenaka, M. Minakawa, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12273; alternative Pd^{II} -Katalysatoren: c) C. Mazet, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1759; Pt^{II} -Katalysatoren: d) A. J. Blacker, M. L. Clarke, M. S. Loft, M. F. Mahon, J. M. J. Williams, *Organometallics* **1999**, *18*, 2867.
- [8] M. S. Taylor, D. N. Zalatan, A. M. Lerchner, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313.
- [9] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204.
- [10] Neuere Übersichtsartikel über Palladacyclen: a) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23; b) M. Albrecht, G. van Koten, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750; c) J. Dupont, M. Pfeffer, J. Spencer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917; d) R. B. Bedford, *Chem. Commun.* **2003**, 1787; e) M. E. van der Boom, D. Milstein, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759; f) J. T. Singleton, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1837; g) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, 2419; h) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283; i) I. Omae, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 995; j) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055; k) J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. Bahnbrechende Arbeiten mit planar-chiralen Palladacyclen für die Aza-Claisen-Umlagerung: l) T. K. Hollis, L. E. Overman, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 290; m) C. E. Anderson, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12412; n) L. E. Overman, C. E. Owen, M. M. Pavan, C. J. Richards, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1809.
- [11] a) N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2158; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2024; b) D. E. Wilcox, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2435; c) H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2339.
- [12] Übersichten: a) E. K. van den Beuken, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985; b) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269; ausgewählte Beispiele: c) C. Mazet, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762; d) S. Handa, K. Nagawa, Y. Sohtome, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3230; e) S. Takizawa, T. Katayama, H. Sasai, *Chem. Commun.* **2008**, 4113.
- [13] a) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260; b) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1430.
- [14] Erste Synthese von chiralen Ferrocenylimidazolinen: a) R. Peters, D. F. Fischer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4137; b) R. Peters, Z.-q. Xin, D. F. Fischer, W. B. Schweizer, *Organometallics* **2006**, *25*, 2917.
- [15] Neuere Beispiele für Anwendungen von Imidazolinen in der asymmetrischen Katalyse: a) F. Menges, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4713; b) C. A. Busacca, D. Grossbach, R. C. So, E. M. O'Brien, E. M. Spinelli, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 595; c) S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Klawonn, C. Dobler, B. Bitterlich, A. Grotevendt, M. Beller, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3393; d) K. Ma, J. You, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863; e) T. Arai, T. Mizukami, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1145; f) S. Enthaler, B. Hagemann, S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, B. Bitterlich, K. Junge, G. Erre, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 853; g) T. Arai, N. Yokoyama, A. Yanagisawa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052; h) Z.-q. Xin, D. F. Fischer, R. Peters, *Synlett* **2008**, 1495; i) S. Nakamura, K. Hyodo, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443; j) T. Arai, N. Yokoyama, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4989.
- [16] *ortho*-Substituierte Phenylgruppen werden nicht gut toleriert und resultieren in moderaten Enantioselektivitäten, z.B.: $o\text{-FC}_6\text{H}_4$: 57 % *ee*, 1-Naphthyl: 50 % *ee*.
- [17] CCDC 695750 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich. HPLC-Analyse des verwendeten Kristalls an chiraler stationärer Phase bestätigte, dass das Hauptenantiomer von **2Cda** untersucht wurde.
- [18] Komplexierung von MVK konnte nicht durch ^1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, da ein solcher Komplex wahrscheinlich auf der NMR-Zeitskala nicht langlebig genug ist.
- [19] a) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694; zur katalytisch-asymmetrischen Synthese von quaternären Stereozentren durch Aza-Claisen-Umlagerung: b) D. F. Fischer, Z.-q. Xin, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7704.
- [20] Der entsprechende Ferrocenylimidazolin-Monopalladacyclus mit C_5Ph_5 als Beobachterligand ergibt ca. –50 % *ee* unter identischen Reaktionsbedingungen.
- [21] Eine β -Hydrid-Eliminierung würde zur Bildung von Pd^0 -Spezies führen, die normalerweise als Palladacyclen nicht stabil sind und „nacktes“ Pd^0 bilden (siehe Lit. [10]). Der durch Dekomplexierung von Pd^0 gebildete Monopalladacyclus würde einen konkurrierenden Reaktionsweg einschlagen, der vorzugsweise das andere Enantiomer erzeugt.
- [22] Die für die α -Aryl-substituierten α -Cyanoacetate optimierten Bedingungen eignen sich nicht für α -Alkyl-substituierte Sub-

strate und ergeben niedrige Enantioselektivitäten. Aktuelle Studien richten sich deshalb auf eine Erweiterung der Reaktion auf diese Substrate.

- [23] Ein Gutachter hat einen reversiblen Michael-Additionsschritt als mechanistische Alternative zur Erklärung der Enantioselektivität vorgeschlagen. Unsere Daten können ein derartiges Szenario jedoch fast vollständig ausschließen. Wenn der Schritt von **I** zu **II** in Schema 1 reversibel wäre, sollten mit einer größeren Menge Essigsäure niedrigere *ee*-Werte erhalten werden,

da in diesem Fall die Lebensdauer von **II** verkürzt wird. Ehe das Gleichgewicht erreicht wird (in diesem Szenario notwendig für hohe *ee*-Werte), würde das Intermediat weiterreagieren. Deshalb können wir auch ausschließen, dass die Protonierung der enantioselektive Schritt ist. Kreuzexperimente, in denen **2Ada** und **2Cdb** mit 2 Mol-% Bispalladacyclus-Katalystor bei Raumtemperatur umgesetzt wurden, haben gezeigt, dass der Gesamtprozess ebenfalls irreversibel ist, da mittels HPLC oder NMR keinerlei **2Adb** und **2Cda** detektiert werden konnte.