

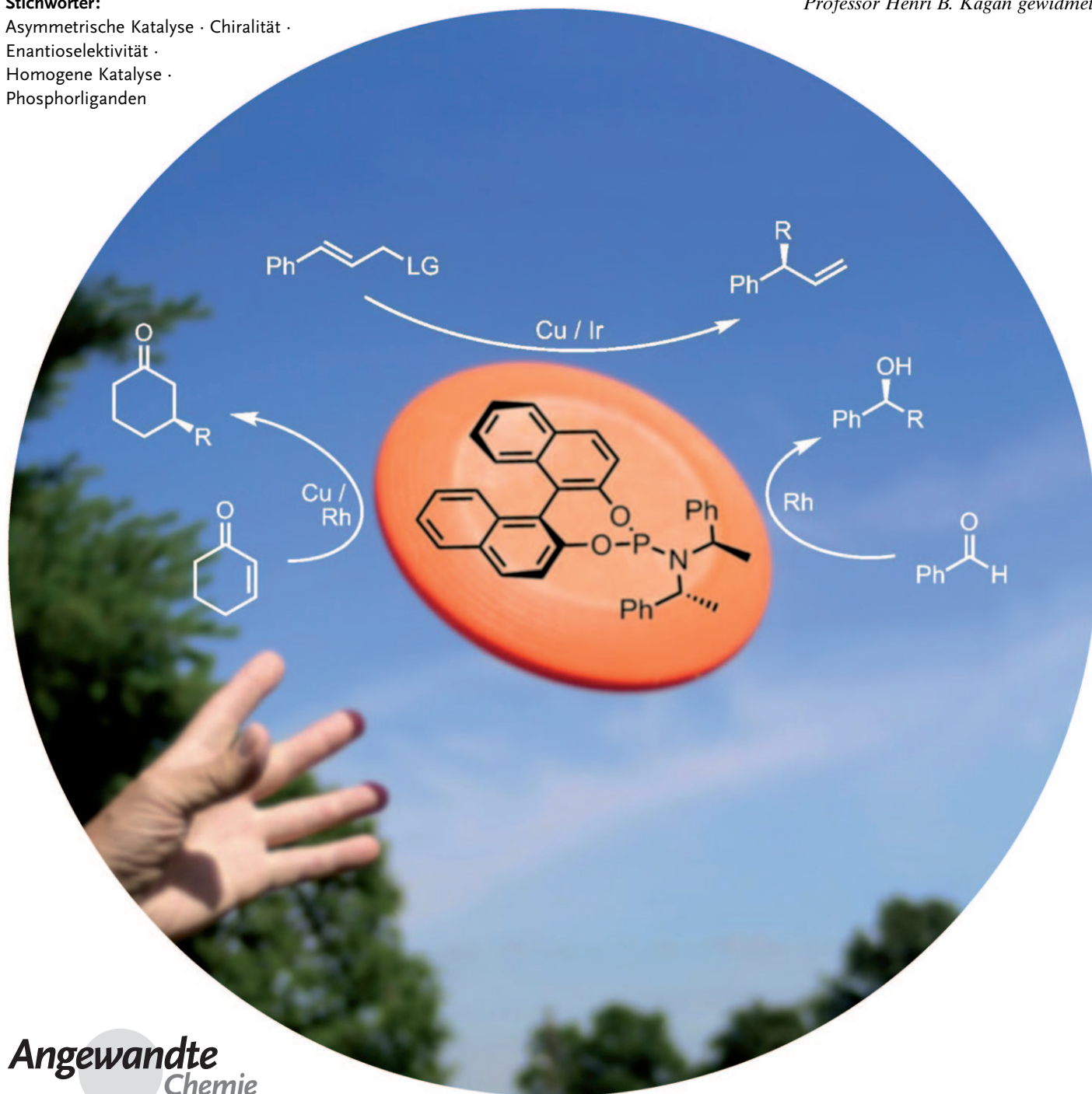
Phosphoramidite: privilegierte Liganden in der asymmetrischen Katalyse

Johannes F. Teichert und Ben L. Feringa*

Stichwörter:

Asymmetrische Katalyse · Chiralität ·
Enantioselektivität ·
Homogene Katalyse ·
Phosphorliganden

Professor Henri B. Kagan gewidmet



Die asymmetrische Katalyse mit Übergangsmetallkomplexen ist die Grundlage unzähliger stereoselektiver Umwandlungen und hat damit das Bild der modernen Synthesechemie gewandelt. Der Schlüssel zum Erfolg war die Entwicklung chiraler Liganden zur Kontrolle der Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität. Dabei haben sich Phosphoramidite als eine äußerst vielseitige und leicht zugängliche Klasse von chiralen Liganden erwiesen. Ihre modulare Struktur ermöglicht die Herstellung von Ligandenbibliotheken und erleichtert die Feinabstimmung für eine bestimmte katalytische Reaktion. Phosphoramidite bewirken oft außerordentlich hohe Stereoselektivitäten, und ihre einzählige Natur ist in der kombinatorischen Katalyse, die gemischte Liganden verwendet, unverzichtbar. In diesem Aufsatz werden neue Entwicklungen in der asymmetrischen Katalyse mit Phosphoramiditen diskutiert, wobei der Schwerpunkt auf der Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen liegt.

1. Einleitung

Seit van't Hoff^[1–4] und Le Bel^[5] vor 135 Jahren das Tetraedermodell des Kohlenstoffs vorstellten, das die optische Aktivität von organischen Verbindungen erklärt, und damit eine strukturelle Basis für die Stereochemie von Molekülen lieferten, ist die absolute Stereokontrolle bei chemischen Umwandlungen achiraler Ausgangsverbindungen ein wichtiges Ziel in der organischen Synthese.^[6] Chiralität wurde als „Signatur des Lebens“ bezeichnet, daher überrascht es nicht, dass Fragen zu Entstehung, Kontrolle und Verstärkung von Homochiralität eng mit der chemischen Evolution und dem Ursprung des Lebens verknüpft sind.^[7,8] Die Bestrebungen, molekulare Chiralität zu steuern, führten zu bedeutenden Durchbrüchen in der chemischen Katalyse^[9] und dürften unser Wissen über die molekulare Erkennung und den Informationstransfer in molekularen Systemen grundlegend verbessert haben.^[10] Der wirtschaftliche und wissenschaftliche Einfluss, den die Erforschung der asymmetrischen Synthese bewirkt hat, lässt sich kaum abschätzen.^[11–13] Ohne die Ergebnisse fundamentaler Untersuchungen zur asymmetrischen Katalyse in den letzten Jahrzehnten wäre die Entwicklung zahlreicher Wirkstoffe als Einzelantimere sowie einer Reihe anderer, biologisch aktiver Verbindungen wie Agrochemikalien, Pheromone, Duft- und Aromastoffe nicht möglich gewesen.^[14–16] Trotz dieser Errungenschaften erreicht aber nur eine begrenzte Zahl von katalytischen Umwandlungen das Stadium eines großtechnischen Verfahrens.

Die Entwicklung der vollständig katalytischen und nachhaltigen asymmetrischen Synthese der Zukunft ist noch mit mehreren Schwierigkeiten verbunden. Dazu gehört die Entwicklung kostengünstiger und leicht herzustellender Liganden und Katalysatoren, die eine rasche Feinabstimmung für eine bestimmte chemische Umwandlung ermöglichen. Es gibt starke Anreize, unser katalytisches Handwerkszeug zu erweitern und Katalysatoren zu entwickeln, die sich für hoch enantioselektive Syntheseschritte durch automatisierte (ro-

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2539
2. Phosphoramidite: Struktur, Synthese und Eigenschaften	2541
3. Übergangsmetallkatalysierte asymmetrische 1,4-Addition mit Organometallnucleophilen	2544
4. Allylische Substitutionen	2556
5. Metallkatalysierte Arylierung und Addition von Nucleophilen an Aldehyde	2564
6. Hydrovinylierungen	2565
7. Cycloadditionen	2566
8. Hydroborierungs-/Hydrosilylierungsreaktionen	2570
9. Kreuzkupplungen	2571
10. Weitere Reaktionen	2572
11. Phosphoramidite als chirale Aktivatoren	2574
12. Schlussfolgerungen und Ausblick	2574

botergesteuerte) Verfahren optimieren lassen, sodass langwierige Methoden vermieden werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Anwendbarkeit jenseits der üblichen Modellsubstrate, besonders im Zusammenhang mit der Totalsynthese, der Verfahrensentwicklung und der medizinischen Chemie. Andere Ziele sind chirale, konzentriert wirkende Katalysatoren, die Tandem-, Kaskaden- und Mehrstufenreaktionen mit ausgezeichneter Stereokontrolle ermöglichen und damit einige Synthesemechanismen der Natur für komplizierte chirale Moleküle nachahmen. Die Einbeziehung von Metallkatalyse, Organokatalyse und/oder Biokatalyse bietet weitere Anwendungsmöglichkeiten.

In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Fülle von asymmetrischen katalytischen Umwandlungen untersucht. Die meisten nutzen mehrzählige chirale Liganden zur Stereodiskriminierung,^[9,15–18] einige der ersten Beispiele beruhen aber auch auf einzähligen Liganden.^[11,19–21] Mit der Einführung des zweizähligen chiralen Phosphans DIOP durch

[*] J. F. Teichert, Prof. Dr. B. L. Feringa
Stratingh Institute for Chemistry and Center for Systems Chemistry
University of Groningen
Nijenborgh 4, 9747 AG, Groningen (Niederlande)
E-Mail: b.l.feringa@chem.rug.nl

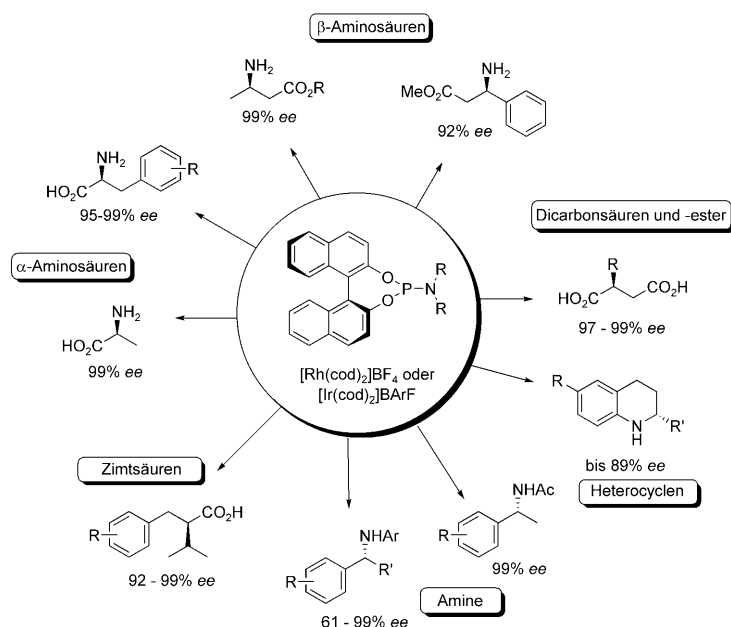
Kagan und Dang im Jahr 1971 begann die Ära zweizähliger Liganden in der asymmetrischen Katalyse.^[19–23] Ihr Ansatz, die vielen konformativen Freiheitsgrade in den Metall-Ligand-Komplexen zu verringern, führte zu ausgezeichneten Enantioselektivitäten bei der Hydrierung. Die Anwendung von DiPAMP im kommerziellen Herstellungsprozess von L-DOPA begründete die Lehrmeinung von der Überlegenheit zweizähliger (Phosphor-)Liganden.^[24] Wegen ihres enormen Erfolgs blieben die C₂-symmetrischen zweizähligen Phosphorliganden viele Jahre konkurrenzlos, obwohl auch weiterhin Ergebnisse zur Anwendung einzähliger Liganden erschienen.^[17,25]

Bei der Einführung der einzähligen chiralen Phosphoramidite im Jahr 1994 überraschte uns die Entdeckung, dass diese Phosphorverbindungen auf dem Gebiet der asymmetrischen Katalyse bis dahin offenbar nicht beachtet worden waren.^[26,27] Das ist besonders bemerkenswert, weil Phosphoramidite schon lange als vielseitige Reagentien für die Oligonucleotidsynthese bekannt waren,^[28–30] allerdings könnte die erwartete Empfindlichkeit dieser Phosphor-reagentien ihre Einführung auf dem Gebiet der Ligandenentwicklung verhindert haben. Ein wichtiger Durchbruch war unsere 1996/97 beschriebene enantio-selektive Cu-katalysierte konjugierte Addition von Di-alkylzinkreagentien an Enone unter Verwendung von BINOL-Phosphoramiditen.^[31,32] Die hohen Enantio-selektivitäten, die bei dieser wichtigen C-C-Verknüpfung mit einem einfachen einzähligen Liganden erreicht wurden, bildeten die Basis für zahlreiche asymmetrische Umwandlungen mit einzähligen chiralen Liganden und stellten die Auffassung in Frage, wonach sich eine hohe Flexibilität im Metall-Ligand-Komplex nachteilig auf die Stereokontrolle auswirkt.

Interessanterweise äußerten sich sowohl Zhang als auch Kagan zu Beginn des neuen Jahrtausends zur Zukunft einzähliger chiraler Liganden. Zhang^[33] bemerkt: „There have been only a limited number of monodentate chiral phosphines reported in literature and high enantioselectivity with monodentate phosphines is difficult to obtain. However, there are many transition metal-catalyzed reactions that do not work with chelating bidentate ligands. Efficient chiral monophosphines are clearly needed.“ Lagasse und Kagan^[25] fügten hinzu: „Chelating chiral diphosphines

are often used as ligands of organometallic complexes. However, monophosphines or more generally ligands with one phosphorus linked to one or several heteroatoms, may also be useful.“ Dieses Bild hat sich innerhalb eines Jahrzehnts völlig verändert, und heute sind viele asymmetrische Umwandlungen bekannt, die mit einzähligen chiralen Liganden ebenso gut ablaufen.

2000 beschrieben die Arbeitsgruppen von Reetz,^[34] Pringle^[35] sowie von Feringa und de Vries^[36] unabhängig voneinander die Verwendung von drei neuen Klassen chiraler einzähliger Liganden für die asymmetrische Hydrierung. Mit chiralen einzähligen Phosphorliganden, z.B. von BINOL abgeleiteten Phosphoramiditen,^[31,32,36,37] Phosphoniten^[35] oder Phosphiten^[38], wurden bei der Rh-katalysierten Hydrierung ähnlich hohe Enantioselektivitäten erzielt wie mit den selektivsten zweizähligen Phosphanen. Phosphoramidit-Liganden haben sich in der asymmetrischen Hydrierung als besonders vielseitig erwiesen, und die in Scheme 1 zusammengestellten Umwandlungen verdeutlichen das breite Anwendungsspektrum und die ausgezeichneten Enantioselektivitäten, die mit diesen einzähligen Liganden erreicht



Scheme 1. Phosphoramidite als Liganden für die asymmetrische Hydrierung.



Johannes F. Teichert wurde 1980 in Hamburg geboren. Er studierte an der Philipps-Universität in Marburg und an der Université Paul Sabatier in Toulouse, Frankreich, wo er bei Prof. Michel Etienne am Laboratoire de Chimie de Coordination arbeitete. Nach Abschluss seiner Diplomarbeit in Marburg in der Arbeitsgruppe von Prof. Gerhard Hilt wechselte er zu Prof. Ben L. Feringa an die Universität Groningen, Niederlande, wo er derzeit seine Dissertation anfertigt. Seine Forschungsinteressen umfassen die asymmetrische Katalyse und die Organometallchemie.



Ben L. Feringa promovierte 1978 an der Universität Groningen, Niederlande, unter der Anleitung von Professor Hans Wynberg. Nach einer mehrjährigen Forschungstätigkeit bei Shell wurde er 1988 zum Professor an der Universität Groningen ernannt und erhielt 2004 die Jacobus H. van't Hoff-Professur für Molekularwissenschaften. Er wurde zum auswärtigen Ehrenmitglied der American Academy of Arts and Sciences und zum Mitglied der Royal Netherlands Academy of Sciences gewählt. Zu seinen Forschungsinteressen gehören Stereochemie, organische Synthese, asymmetrische Katalyse, molekulare Schalter und Motoren, Selbstorganisation und Nanosysteme.

wurden.^[37,39–41] Zu den chiralen Produkten gehören α - und β -Aminosäuren, Dicarbonsäuren und Ester, Zimtsäuren, Amine und verschiedene heterocyclische Verbindungen. Übergangsmetallkatalysierte Hydrierungen mit Phosphoramidit-Liganden wurden an anderer Stelle besprochen;^[37,42–46] eine Auswahl der mit dieser Methode zugänglichen Produkte ist in Schema 1 zu finden.

In diesem Aufsatz werden neue Fortschritte und Anwendungen der Phosphoramidite, einer „privilegierten“ Ligandenklasse^[26] in der asymmetrischen Katalyse, insbesondere bei der katalytischen Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen diskutiert.^[47] Der Schwerpunkt liegt dabei auf einem Überblick über das breite Spektrum von Umwandlungen, in denen einzähnige Phosphoramidite erfolgreicher verwendet wurden als neue oder andere chirale Liganden. Bevor die verschiedenen Reaktionsarten erläutert werden, soll kurz auf die Synthese und ausgewählte Eigenschaften dieser einzigartigen Liganden eingegangen werden.

2. Phosphoramidite: Struktur, Synthese und Eigenschaften

Phosphoramidite **1** gehören zur Familie von Amiden der dreiwertigen Phosphorsäure H_3PO_3 .^[48,49] Ihre Struktur enthält eine P-N- und zwei P-O-Bindungen und unterscheidet sich damit von der anderer dreiwertiger Phosphorliganden **2–8** (Abbildung 1). Es gibt drei Arten von Phosphoramiden: die

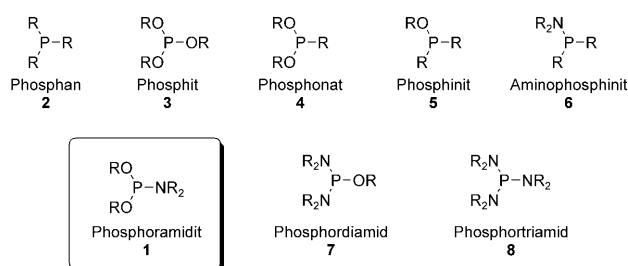


Abbildung 1. Einige trivalente Phosphorverbindungen.

Phosphoramidite **1**, die Phosphordiamide **7** und die Phosphortriamide **8**, allerdings werden die Amide **7** und **8** als Liganden für die asymmetrische Katalyse nur sehr eingeschränkt verwendet.^[17,50,51] Das Phosphor- wie auch das Stickstoffatom in **1** besitzen ein freies Elektronenpaar und sind potenzielle Metallbindungsstellen.

Aus der Kristallstrukturanalyse von Phosphoramiditen ergaben sich zwei wichtige allgemeine Strukturmerkmale:^[52] Das Phosphoratom hat pseudotetraedrische Geometrie, und das Stickstoffatom ist wie üblich trigonal-planar. Dies geht eindeutig aus den Strukturen nicht-koordinierter Phosphoramidite^[52] (Tabelle 1, Einträge 1 und 2), von Cu- und Rh-Phosphoramidit-Komplexen^[31,46,53] (Einträge 3–5) sowie eines Ir-Phosphoramidit-Komplexes^[54] (Eintrag 7) hervor, in denen die Aminogruppe des Liganden nahezu perfekt trigonal konfiguriert ist, was für sp^2 -Hybridisierung spricht. Interessant ist, dass das Phosphoramidit *ent*-**L2a** (Tabelle 1, Ein-

trag 1) und dessen Isomere (siehe Abbildung 4), die die am häufigsten eingesetzten Liganden aus dieser Strukturklasse sind, im Festkörper keine C_2 -Symmetrie zeigen, was auch durch DFT-Studien bestätigt wurde.^[52b] Des Weiteren ist dieser Ligand befähigt, sowohl als einzähniger wie auch als zweizähniger Ligand zu agieren: einzähnig über den Phosphor und zweizähnig entweder durch Cyclometallierung (Abschnitt 4.2) oder durch zusätzliche Koordination über die Substituenten der Amin-Einheit, etwa an den Phenylringen (Abschnitte 6 und 7.1). In den vergangenen Jahren wurde die Struktur mehrerer Phosphoramidit-Metall-Komplexe durch Kristallstrukturanalyse bestimmt (zu ausgewählten Beispielen siehe Lit. [31,46,53,55–57]). An Kupfer, Ruthenium, Rhodium, Iridium, Palladium, Platin oder Gold koordinierte Phosphoramidit-Liganden haben mehrere Gemeinsamkeiten, darunter ein tetragonales Phosphoratom, einen M-P-N-Winkel zwischen 113 und 117° sowie eine fast ebene Geometrie der Aminogruppe. Zudem gibt es bei kleinen Substituenten am Amin eine Gleichrichtung der Dialkylamingruppe mit der Phosphor-Metall-Bindung, was auf eine gewisse elektronische Wechselwirkung schließen lässt, allerdings wurden zu diesem Thema bisher keine weiteren Untersuchungen veröffentlicht. Die Kristallstrukturen der C_2 -symmetrischen Komplexe $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{Phosphoramidit})_2]\text{BF}_4$ und $[\text{Rh}(\text{MonoPhos})_4]\text{BF}_4$ ^[58] zeigen zweifelsfrei die genannten geometrischen Merkmale,^[46,53] die auch bei Gold-koordinierten Phosphoramidit-Liganden auftraten, die cyclische Amine wie Morpholin und Methylpiperazin enthalten (Tabelle 1 Eintrag 5).^[59]

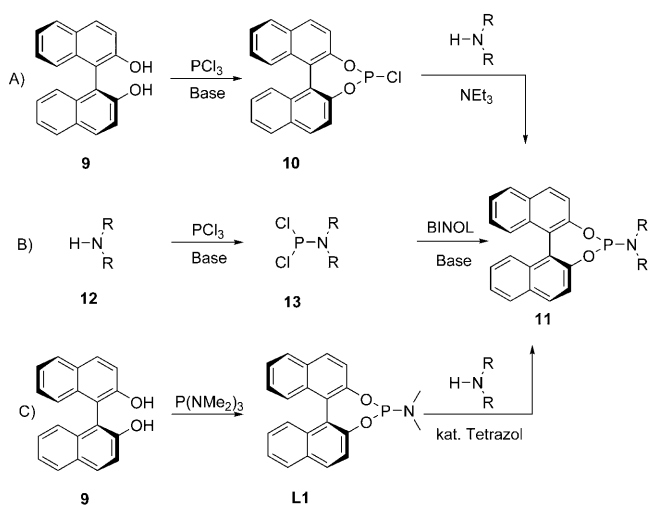
Die elektronischen Eigenschaften von Phosphorliganden lassen sich anhand ihres π -Akzeptor- und σ -Donorvermögen charakterisieren. Durch Vergleichen ihrer Metall-Carbonyl-Komplexe können aus den Frequenzen der C-O-Streckschwingung Rückschlüsse auf die π -Akzeptoreigenschaften der Liganden gezogen werden.^[48,60,61] Allgemein wurde festgestellt, dass die Fähigkeit von Phosphorliganden, als π -Akzeptor zu wirken, mit der Elektronegativität der Substituenten am Phosphoratom zunimmt. Demzufolge liegen die Phosphoramidite (zwei P-O-Bindungen, eine P-N-Bindung) zwischen schwächeren π -Akzeptoren wie den Phosphanen (drei P-C-Bindungen) und stärkeren π -Akzeptoren wie den Phosphiten (drei P-O-Bindungen), denen sie hinsichtlich der elektronischen Eigenschaften wahrscheinlich ähnlicher sind. Die einfache Modifizierung der Substituenten an den Sauerstoff- und Stickstoffatomen der Phosphoramidite ermöglicht die Feinabstimmung der Donoreigenschaften des Liganden (und damit der elektronischen Eigenschaften am Metallzentrum) für eine bestimmte katalytische Anwendung. Zudem lassen sich sterische Effekte wegen der modularen Architektur dieser Liganden leicht steuern (siehe unten).

Abhängig davon, welche der P-O- oder P-N-Bindungen zuerst geknüpft werden, kann die Synthese der Phosphoramidite auf unterschiedlichen Wegen erfolgen (Schema 2).^[26] Die am häufigsten genutzte Synthese verläuft über das Chlorphosphit **10** (Weg A, Schema 2), das zunächst durch Reaktion des entsprechenden Diols **9** mit Phosphortrichlorid hergestellt und danach mit dem gewünschte Amin in Gegenwart einer Base umgesetzt wird.^[26,31,32,62] Für die sterisch anspruchsvolleren Amine **12** bietet die Synthese des Di-

Tabelle 1: Ausgewählte Kristallstrukturen von Phosphoramiditen und Metallkomplexen.

Nr.	Beschreibung	Struktur	Kristallstruktur ^[a]
1	nicht-koordiniertes Phosphoramidit ent-L2a ^[49c]		
2	nicht-koordiniertes Phosphoramidit		
3	Cu-MonoPhos-Komplex		
4	Rh-MonoPhos-Komplex		
5	Rh-Phosphoramidit-Komplex		
6	Au-Phosphoramidit-Komplex		
7	Ir-Phosphoramidit-Komplex		

[a] Wasserstoffatome und Gegenionen wurden weggelassen.



Schema 2. Synthese von BINOL-Phosphoramiditen.

chloraminophosphans **13** im ersten Schritt eine Alternative;^[63] in diesem Fall wird das Amin zuerst mit Phosphortrichlorid umgesetzt, danach wird das entsprechende Diol zugegeben (Weg B, Schema 2). Ein dritter Syntheseweg beginnt mit der Reaktion von BINOL mit HMPT (Hexamethylphosphortriamid), bei der das Dimethylaminderivat des Phosphoramidit-Liganden **L1**, MonoPhos genannt, entsteht.^[27] **L1** kann entweder selbst als chiraler Ligand in der Katalyse eingesetzt werden oder als Ausgangsmaterial für eine Reihe anderer Phosphoramidite dienen, indem unter basischen Bedingungen einen Aminaustausch erfolgt (Weg C, Schema 2).^[36,64,65] **L1** ist ein billiger und leicht zugänglicher Ligand, der umfangreiche Verwendung in enantioselektiven Rh-katalysierten Hydrierungen gefunden hat, unter anderem auch in großtechnischen Synthesen von chiralen Aminosäurederivaten, Aminen, Alkoholen und Itaconsäurederivaten.^[36,46,66–75]

Die komplementären und effizienten Synthesewege zu Phosphoramiditen veranschaulichen das modulare Gerüst dieser Liganden, ein Merkmal, das in einer einfachen und automatisierten Herstellung großer Ligandbibliotheken Anwendung gefunden hat (Abbildungen 2 und 3).^[76–84] Außerdem sind die Ausgangsverbindungen billig und enantiomerenrein erhältlich,^[85] was die Phosphoramidite zu leicht zugänglichen und kostengünstigen chiralen Liganden macht. In Bezug auf ihre Anwendbarkeit muss

betont werden, dass viele Liganden dieser Verbindungsklasse an der Luft stabil sind und keine langwierigen Verfahren oder strikt inerte Handhabung erfordern, wie es bei einigen Phosphanliganden der Fall ist. Die leichte ein- oder zweistufige Synthese in Kombination mit der Verwendung verschiedener Diol- und Amine erhöht die strukturelle und stereochemische Diversität beträchtlich (Abbildung 2). Eine wichtige Eigenschaft von Phosphoramidit-Liganden ist, dass das chirale Diol oder das chirale Amin als Ausgangspunkt der Stereodiskriminierung für das geplante katalytische System dienen kann. Aufgrund dieser Eigenschaften können oft kooperative/nichtkooperative (matched/mismatched) Effekte bei den Stereoisomeren eines Liganden mit verschiedenen Kombinationen chiraler Diol- und Amingruppen (z. B. **L2** in Abbildung 4, siehe unten) auftreten^[32,86–88] und zur Optimierung der Enantioselektivität einer asymmetrischen Reaktion

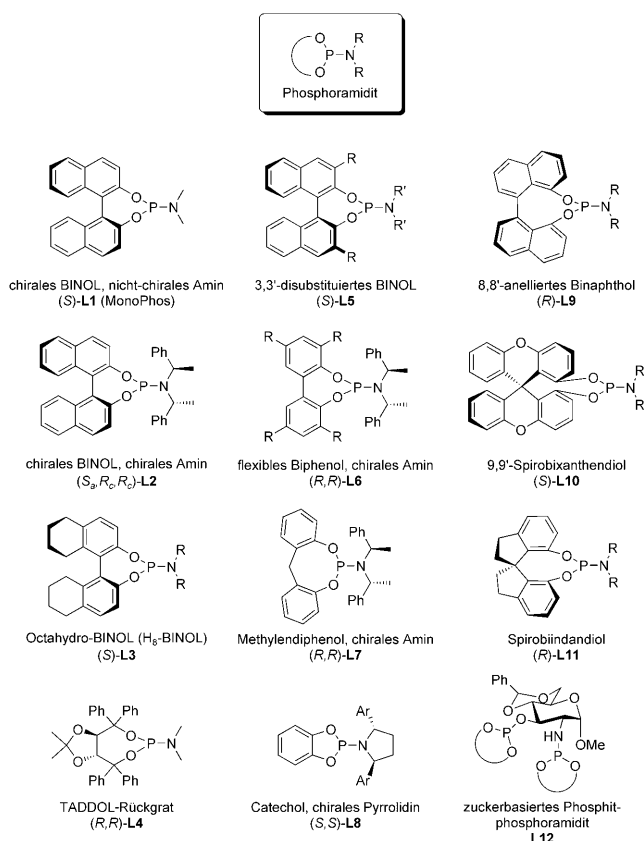


Abbildung 2. Modulare chirale Phosphoramidite: eine Auswahl häufig verwendeter Liganden.

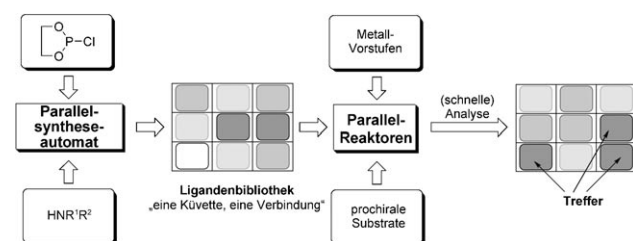


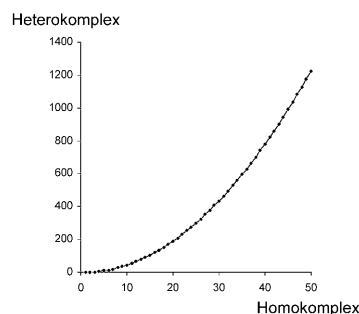
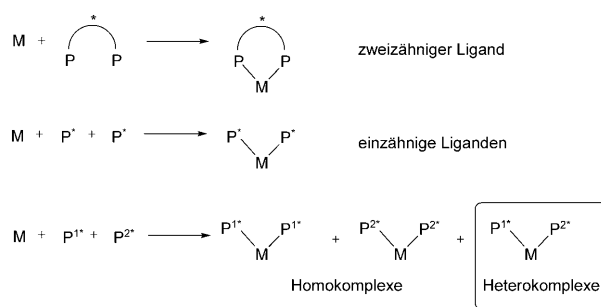
Abbildung 3. Automatisierte Parallelsynthese und Screening von Phosphoramidit-Liganden (nach Lit. [37]).

mit Phosphoramidit-Liganden genutzt werden. Ein anschauliches Beispiel hierfür ist die Cu-katalysierte konjugierte Addition (siehe Abschnitt 3), für die (*S,R,R*)-**L2a** (Abbildung 4) in Bezug auf die Stereoselektivität der Ligand der Wahl ist, während für Ir-katalysierte allylische Substitutionen (siehe Abschnitt 4.2) das (*S,S,S*)-Isomer **L2b** der bevorzugte Ligand ist.

Der Erfolg der vollautomatisierten Synthese von Ligand- und Katalysatorbibliotheken für eine Vielzahl asymmetrischer Umwandlungen beruht hauptsächlich auf der modularen Ligandenarchitektur, dem einfachen und kurzen Syntheseweg sowie der strukturellen Diversität, die erreicht werden kann. Dieser Zugang erleichtert das Auffinden eines passenden Katalysators für eine bestimmte asymmetrische Umwandlung und verringert drastisch den Zeitaufwand, den die

oft arbeitsintensive weitere Optimierung eines Leitkatalysators für ein Verfahren, beispielsweise zur Herstellung einer chiralen Wirkstoffzwischenstufe, erfordert.^[76–84]

Gemische aus chiralen und achiralen Liganden können bekanntlich mit Übergangsmetallen Heterokomplexe bilden und so günstige oder nachteilige Wirkungen auf die asymmetrische Katalyse haben.^[89–92] Ausgehend von Untersuchungen an Gemischen verschiedener *chiraler* einzähniger Liganden wurde aber ein neues Prinzip in die asymmetrische Katalyse eingeführt.^[93–98] Häufig verwendete zweizählige Phosphane und ähnliche bevorzugte chirale zweizählige Liganden (Bisoxazoline, Diole, Phosphanoxazoline usw.) liefern normalerweise nur dann aktive Katalysatoren, wenn ein Ligand an das Metallzentrum koordiniert ist (Schema 3). Das



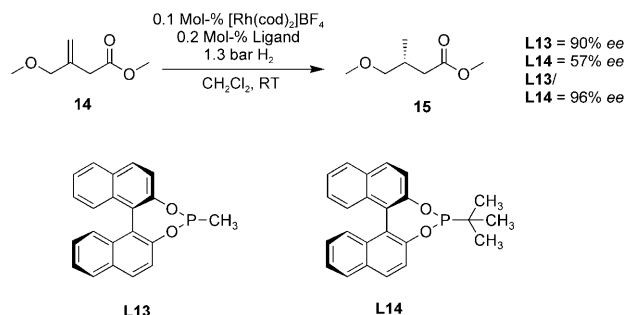
Schema 3. Bildung von Heterokomplexen mit zwei einzähligen Liganden und Zahl der Kombinationen von Heterokomplexen.

gleiche gilt normalerweise für zweizählige Liganden, die einen schwach koordinierenden Hilfsliganden tragen, da die Bindung von mehreren Liganden Substrat- oder Reagenzbindungsstellen blockiert, was zu inaktiven Metallkomplexen führt.

Die Verwendung von einzähligen Phosphoramiditen (und einzähligen Liganden allgemein) ermöglicht ein Konzept mit gemischten Liganden oder mit einer Ligandenkombination (Schema 3, 4 und 5), weil an einem Metallzentrum zwei einzählige Liganden untergebracht werden können (Schema 3). Wie mehrere Arbeiten unabhängig voneinander belegen, können mit einer Kombination chiraler Liganden aktivere und selektivere Katalysatoren erhalten werden.^[92–95, 97, 99–101] Durch Selbstorganisation unter Gleichgewichtsbedingungen entstehen homochirale und heterochirale Komplexe, wobei die heterochiralen Komplexe mit zwei nicht identischen chiralen Liganden aktiver oder selektiver (oder beides) sein können als die gewöhnlich entstehenden homochiralen Katalysatoren. Bei Verwendung von nur einem

chiralen Liganden tritt oft auch der gegenteilige Effekt auf.^[102,103]

Mit Gemischen verschiedener chiraler einzähniger Phosphonite **L13**–**L14** konnten bei der Rh-katalysierten Hydrierung der substituierten Alkene **14** bessere Enantioselektivitäten erzielt werden als mit nur einem chiralen Liganden (Schema 4).^[94,100] Dies führte zu dem Schluss, dass Hetero-

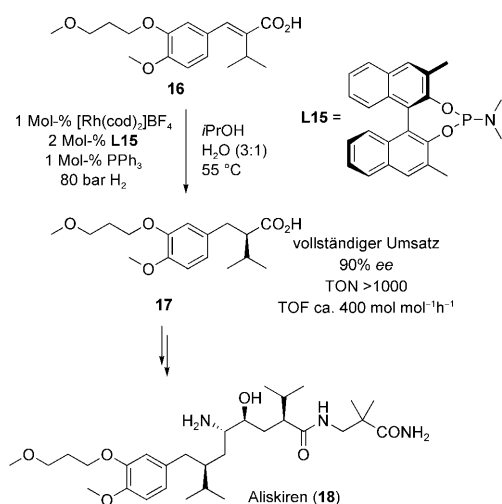


Schema 4. Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung mit einer Kombination aus zwei chiralen Liganden.

komplexe mit verschiedenen Rhodium-koordinierenden Liganden wirksamere Katalysatoren für die Bildung der hydrierten Produkte **15** sein könnten als die entsprechenden Homokomplexe.

Analog konnten bei mehreren Rh-katalysierten Hydrierungen mit Gemischen verschiedener chiraler einzähniger Phosphonite bzw. Phosphoramidite höhere Selektivitäten erzielt werden. Bei diesen Umwandlungen waren die Heterokomplexe mit verschiedenen Rhodium-koordinierten Liganden wirksamere und selektivere Katalysatoren als die entsprechenden homochiralen Komplexe mit zwei identischen chiralen Liganden. Es ist klar ersichtlich, dass der „chirale katalytische Raum“ durch diesen Selbstorganisations- und Selbstselektionsprozess erheblich erweitert werden kann. Mit der Fähigkeit zur Bildung von Heterokomplexen steigt die Zahl der zugänglichen Heterokomplexe rasch (Schema 3). Der gleiche Ansatz wurde auch auf andere Umsetzungen angewendet, beispielsweise die C-C-Verknüpfung (siehe unten). Eine ausgezeichnete und umfassende Besprechung von kombinatorischen Methoden in der Übergangsmetallkatalyse wurde kürzlich vorgestellt.^[96]

Die Verwendung von Gemischen chiraler einzähniger Phosphoramidite und achiraler Liganden ist eine wichtige Erweiterung, wie wir anhand mehrerer Hydrierungen zeigen konnten.^[92] Dies wird besonders deutlich bei der asymmetrischen Hydrierung der Zimtsäure **16**; aus diesem sehr anspruchsvollen Substrat wird der chirale Synthesebaustein **17** für eine Vielzahl pharmazeutisch wichtiger Zielverbindungen erhalten.^[92,98] Während die alleinige Verwendung von homochiralen Phosphoramidit-Liganden in dieser Hydrierung nur niedrige Enantioselektivitäten (< 16% ee) ergab, führt die Kombination von achiralem Triphenylphosphan mit **L15** zu wesentlich höherer Aktivität und Enantioselektivität (90% ee) (Schema 5).^[98] Auf diesem Konzept einer Kombination aus chiralen und achiralen einzähnigen Liganden beruht die industrielle Produktion einer wichtigen Zwi-



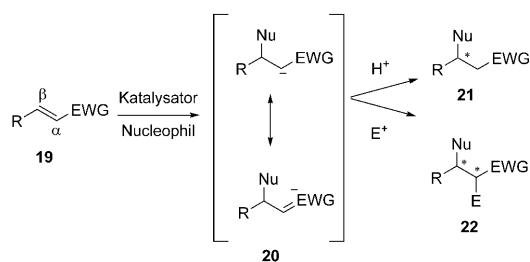
Schema 5. Rh-katalysierte asymmetrische Hydrierung nach dem Konzept gemischter Liganden mit einem achiralen und einem chiralen Liganden.

schensstufe des Renin-Inhibitors Aliskiren **18** im Tonnenmaßstab.^[98]

Ein wichtiges Forschungsgebiet ist die Immobilisierung von Homogenkatalysatoren, um sie heterogen einsetzen zu können und so leicht und schnell zurückzugewinnen.^[104,105] Mehrere Arbeitsgruppen haben Phosphoramidit-Liganden an Polystyrol- und Merrifield-Harzen immobilisiert.^[106–108] Allerdings wurde häufig beobachtet, dass bei einer Immobilisierung des chiralen Homogenkatalysators die Enantioselektivität der Testreaktionen abnahm.

3. Übergangsmetallkatalysierte asymmetrische 1,4-Addition mit Organometallnucleophilen

Die asymmetrische konjugierte Addition ist eine der in den letzten Jahrzehnten am besten untersuchten Umsetzungen in der Synthese.^[109–113] Besonders die Entwicklung einer effizienten Cu-katalysierten konjugierten Addition von Organometallreagentien war lange Zeit eine wichtige Herausforderung in der Synthesechemie.^[26,114–116] Bei dieser Umwandlung wird das Nucleophil auf die β -Position eines α,β -ungesättigten Systems **19** (z. B. ein Enon) unter Bildung eines stabilisierten Carbanions **20** übertragen (Schema 6). Diese Zwischenstufe kann anschließend zum β -chiralen Produkt **21** protoniert oder mit einem Elektrophil abgefangen werden,



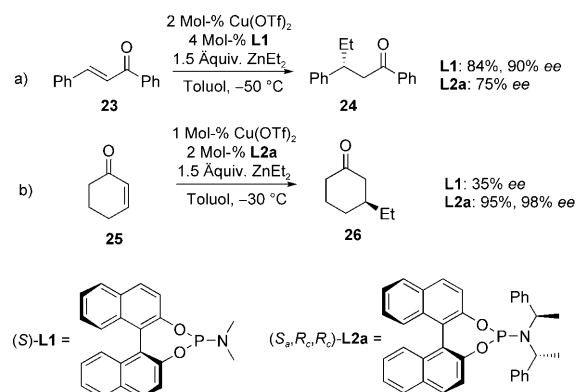
Schema 6. Konjugierte Addition.

wobei die chiralen Verbindungen **22** mit vicinalen Chiralitätszentren erhalten werden.

Die hohe Affinität von Organometallreagentien für eine direkte 1,2-Addition an die elektronenziehende Gruppe war ein bekanntes Problem bei dieser Reaktion, das gelöst werden musste. Die katalytische asymmetrische konjugierte Addition wurde für eine Vielzahl von Substraten (z. B. Enone, α,β -ungesättigte Ester, Nitroalkene usw.) und Organometallnucleophile (Grignard-Reagentien, Organozink- und Organoaluminiumverbindungen) erfolgreich entwickelt und in zahlreichen Naturstoffsynthesen angewendet.^[109–117] In Schema 7 ist eine Auswahl der mit dieser Methode erhältlichen chiralen Produkte zusammengestellt.

3.1. Asymmetrische kupferkatalysierte konjugierte Additionen mit Dialkylzinkreagentien

Die Cu-katalysierte konjugierte Addition von Dialkylzinkreagentien an Michael-Akzeptoren^[26,50,118,119] war 1996 die erste Reaktion, in der chirale Phosphoramidit-Liganden eingesetzt wurden (Schema 8).^[31,32] Mit dem BINOL-Phosphoramidit-Liganden **L1** (MonoPhos) wurden bei der Addition von Diethylzink an Chalkon **23** gute Ausbeuten und hohe Enantioselektivitäten (bis 90% *ee*) erreicht (Schema 8a). In der Mehrzahl der folgenden Arbeiten wurde eine Kombination von einfachen einzähnigen chiralen Liganden mit Cu^{II}-Salzen bei geringer Katalysatorbeladung und optimalem Metall/Ligand-Verhältnis (1:2) verwendet. Dieses Katalysatorsystem war besonders interessant, weil cyclische wie auch acyclische Enone hoch stereokontrolliert umgesetzt werden konnten.



Schema 8. Cu-katalysierte asymmetrische konjugierte Addition von Diethylzink an cyclische und acyclische Enone.

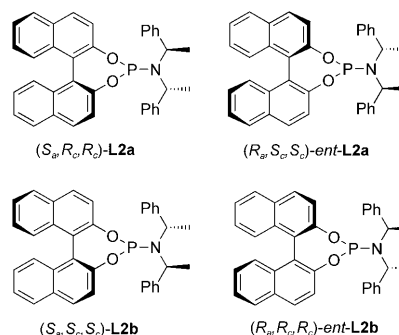
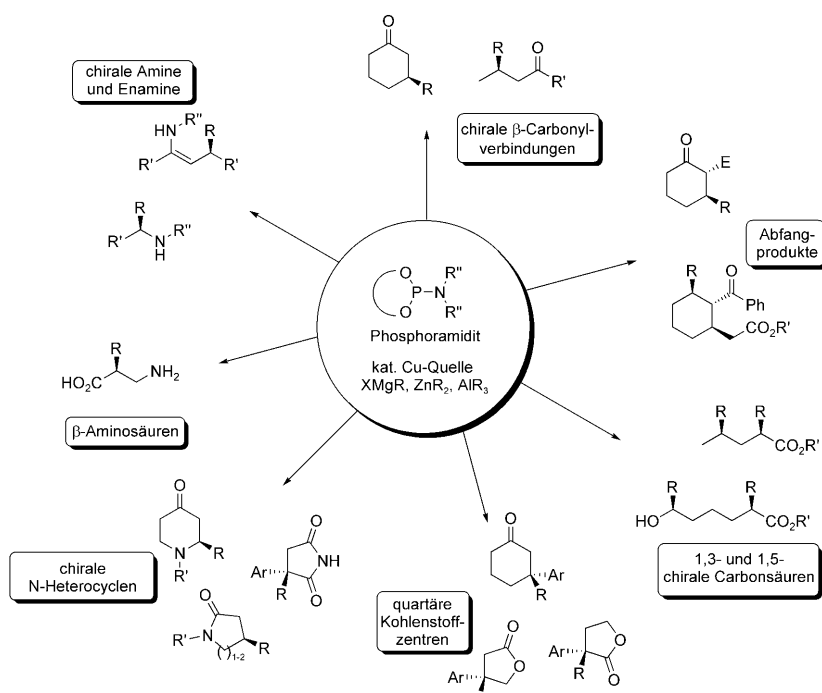


Abbildung 4. Phosphoramidit-Liganden mit chiraler Aminogruppe.

Durch den Einbau einer chiralen Aminogruppe in die Phosphoramidit-Liganden ließ sich die Enantioselektivität der Additionsreaktionen erheblich steigern (Schema 8). So wurden mit dem von Bis(1-phenylethyl)amin abgeleiteten Liganden **L2** (Abbildung 4) bei der Addition an Cyclohexen-2-on **25** ausgezeichnete Ausbeuten (bis 95%) und Enantioselektivitäten > 98% *ee* erzielt.^[32]

Diese Ergebnisse sind ein Durchbruch in der asymmetrischen C-C-Verknüpfung und die ersten Beispiele für die katalytische enantioselektive konjugierte Addition von Organometallreagentien mit absoluter Stereokontrolle. Die einfache Synthese des Liganden **L2** (Abbildung 4) und seiner Isomere sowie die hohen Stereoselektivitäten haben zu zahlreichen Anwendungen von Phosphoramidit-Liganden in der Katalyse sowie einer Fülle ähnlicher chiraler Liganden geführt.

Frühere Entwicklungen der asymmetrischen konjugierten Addition in Gegenwart von Phosphoramiditen sind Gegenstand mehrerer Übersichten,^[26,110–116,120–124] daher liegt der Schwerpunkt der folgenden Abschnitte auf den Fortschritten, die seit 2002 auf diesem Gebiet erzielt wurden.



Schema 7. Chirale Produkte, die durch Kupfer/Phosphoramidit-katalysierte asymmetrische konjugierte Addition erhältlich sind.

3.1.1. Neue Entwicklungen

Das Konzept der asymmetrischen Katalyse mit flexiblen Biphenyl-Liganden ist wohlbekannt^[90,91,125,126] und wurde auch erfolgreich auf die Phosphoramidit-Liganden **L16** mit einem achiralen, flexiblen Biphenol als Diol und einer chiralen Aminogruppe angewendet (Abbildung 5).^[127,128] Später

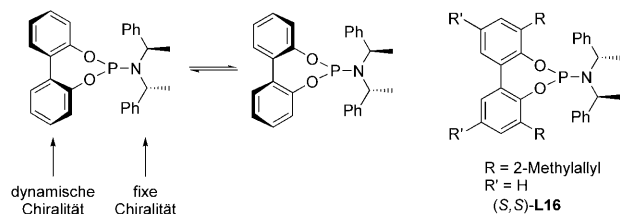


Abbildung 5. Biphenol-Phosphoramidit-Liganden.

wurden Biphenol-Liganden mit verschiedenen Substituenten in 2- und 4-Stellung beschrieben.^[63] Durch Variieren dieser Substituenten konnten bei der Addition von Dialkylzinkreagentien an eine Reihe von Michael-Akzeptoren ausgezeichnete *ee*-Werte und Ausbeuten erhalten werden. Die systematische Änderung der Substituenten an den Liganden ergab keine eindeutige Tendenz, die besten Ergebnisse lieferte der Ligand **L16** (Abbildung 5).

Der Anwendungsbereich der konjugierten Addition wurde in mehrere Richtungen ausgedehnt. 2004 erfolgte die Einführung von Arylzinkreagentien als Nucleophile in kupferkatalysierten konjugierten Additionen an Cyclohexenon, die vorher nur mit Alkylzinkverbindungen erfolgreich verliefen.^[129] So lieferte die Addition von Diphenylzink an Cyclohexenon eine sehr gute Ausbeute und Selektivitäten bis 94 %. Außerdem wurde nachgewiesen, dass das Kupfer/Phosphoramidit-System die sequenzielle asymmetrische konjugierte Addition an Dienone erleichtert.^[130]

Nach ersten Studien^[114,131–133] wurde die Art des Phosphoramidit/Kupfer-Katalysators für konjugierte Additionen durch umfangreiche NMR- und MS-Experimente untersucht (Schema 9).^[134–136] Hierfür wurden die Phosphoramidit-

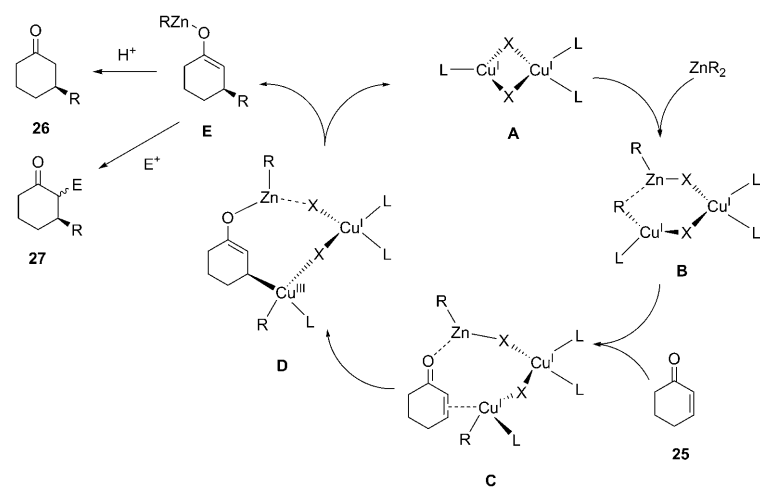
Liganden **L4** (Abbildung 4) und **L5** (Abbildung 5) verwendet. Den Untersuchungen zufolge besteht der Präkatalysator aus einem dimeren Kupfer(I)-Komplex **A**, in dem die beiden Kupferatome gemischt trigonal/tetraedrisch koordiniert sind. Ausgehend von dieser Strukturinformation wurde ein Katalysezyklus vorgeschlagen, der mit einem Alkyltransfer vom Dialkylzinkreagens auf das Kupferatom unter Bildung des dreikernigen Komplexes **B** beginnt (Schema 9). Anschließend entsteht der Komplex **C** durch π -Koordination von Cu^I an die Alkeneinheit; Zn^{II} wirkt dabei als Lewis-Säure und bindet an die Carbonylgruppe und ein zweites Cu^I-Halogenid als verbrückender Einheit. Die oxidative Addition führt danach zu der Cu^{III}-Zwischenstufe **D**. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt dieser Reaktion erwies sich die reduktive Eliminierung aus **D**,^[133] die den aktiven Katalysator **A** regeneriert und das Zinkenolat **E** liefert. Die Zwischenverbindung **E** kann anschließend mit verschiedenen Elektrophilen zu **27** umgesetzt (siehe Abschnitt 3.1.2) oder zum einfachen Additionsprodukt **26** protoniert werden.

3.1.2. Abfangen von Reaktionszwischenstufen mit Elektrophilen

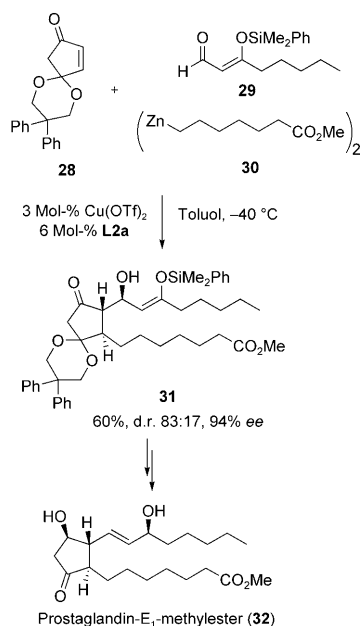
Mehrere Arbeitsgruppen hatten bereits darüber berichtet, dass die Zinkenolat-Zwischenstufen von Cu-katalysierten konjugierten Additionen mit verschiedenen Elektrophilen abgefangen^[32,137,138] oder in situ in die entsprechenden Enolacetate überführt werden können.^[139] Die Methode wurde erfolgreich im Schlüsselschritt der Synthese des Prostaglandin-E₁-methylesters **32** verwendet.^[140] Die Umsetzung des Cyclopentenons **28** mit dem Aldehyd **29** und dem Dialkylzinkreagens **30** führte in Gegenwart des Kupfer/Phosphoramidit-Katalysatorsystems mit dem Liganden **L2a** mit hoher Enantioselektivität zum entsprechenden Aldolprodukt **31**, das alle wichtigen Struktur- und Stereoelemente von PGE₁ enthält und als Zwischenverbindung in einer kurzen Totalsynthese des Prostaglandins **32** verwendet wurde (Schema 10).

Nach ersten Arbeiten über eine sequenzielle Cu-katalysierte konjugierte Addition/Pd-katalysierte Allylierung,^[141] wurde über das direkte Abfangen der Zinkenolate **34** mit aktivierten allylischen Elektrophilen berichtet (Schema 11).^[142] Mit dem Biphenol-Phosphoramidit-Liganden **L17** und [Cu(TC)] (TC = Thiophencarboxylat) als Katalysator konnten die α,β -disubstituierten Cyclohexanone und Cycloheptanone **35** mit Ausbeuten bis 80 % und ausgezeichneten *ee*-Werten (bis 99 %) erhalten werden. Das *trans/cis*-Verhältnis von **35** war in den meisten Fällen hoch, wobei das *trans*-Produkt überwog. Diese Methode ist eine wichtige Alternative zu enantioselektiven Pd-katalysierten Allylierungen,^[143–145] bei denen überwiegend unsubstituierte Allyleinheiten in die α -Position eines Ketons eingeführt werden.

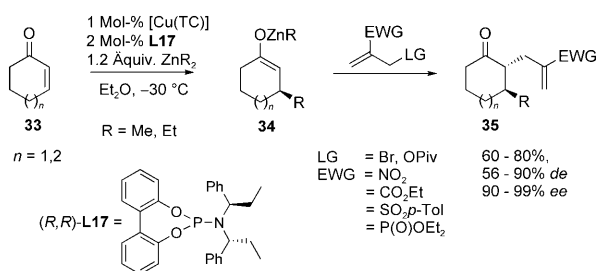
Weiterhin wurde eine ähnliche sequenzielle Reaktion aus Kupfer/Phosphoramidit-katalysierter konjugierter Addition mit nachfolgendem Ringschluss beschrieben (Schema 12).^[146,147] Die konjugierte Addition von Diethylzink an die li-



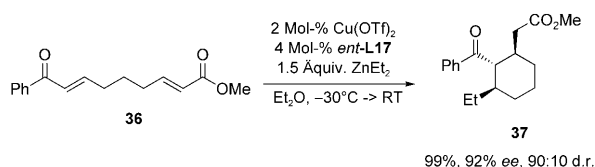
Schema 9. Angenommener Katalysezyklus für die Cu-katalysierte konjugierte Addition.



Schema 10. Cu-katalysierte konjugierte Addition als Schlüsselschritt einer Prostaglandinsynthese.



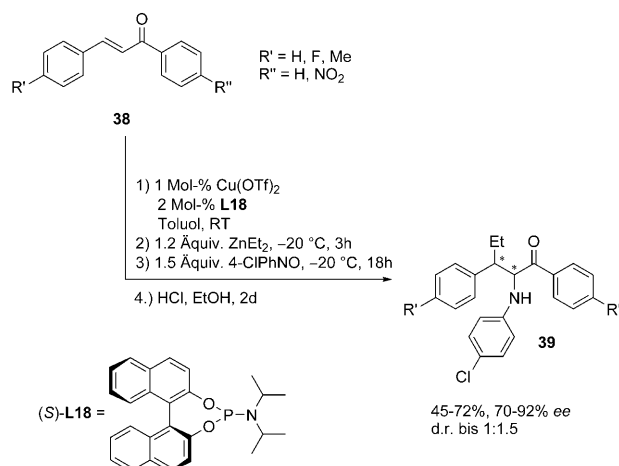
Schema 11. Abfangen von Zinkenolaten mit aktivierten allylischen Elektrophilen.



Schema 12. Sequenzielle konjugierte Additions-/Cyclisierungsreaktion.

neare bis-α,β-ungesättigte Verbindung **36** führte zu einem intermediären Zinkenolat, aus dem durch intramolekulare Michael-Reaktion das trisubstituierte Cyclohexan **37** mit ausgezeichneter Ausbeute (99%), hoher Diastereo- und sehr guter Enantioselektivität erhalten wurde. Die Diastereo- und Enantioselektivität dieser Reaktion hängen stark vom verwendeten Phosphoramidit-Liganden ab, die besten Ergebnisse wurden mit dem flexiblen Biphenol-Phosphoramidit (*S,S*)-*ent*-**L17** erzielt (vgl. Schema 11).

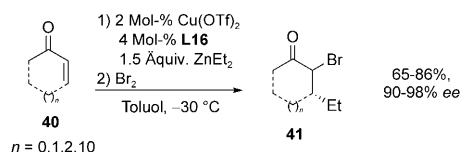
Die Abfangreaktion der intermediären Zinkenolate von Chalkon mit 4-Chlornitrosobenzol zu den chiralen α-Aminoketonen **39** ist eine formale Tandemreaktion aus konjugierter Addition an Chalkon **38** und nachfolgender *N*-Nitroso-Aldolreaktion (Schema 13).^[148] Mit dem von Diisopropyl-



Schema 13. Asymmetrische sequenzielle konjugierte Additions-/N-Nitroso-Aldolreaktion.

amin abgeleiteten Liganden **L18** wurden die gewünschten Produkte **39** mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis 92% ee) bei allerdings geringer Diastereoselektivität erhalten.

Die Anwendung einer konjugierten Additions-/Halogenierungsmethode in der Cu-katalysierten Reaktion der Enone **40** mit Diethylzink lieferte die α,β-disubstituierten Ketone **41** (Schema 14).^[149] In Gegenwart des Biphenol-



Schema 14. Sequenzielle konjugierte Additions-/Halogenierungsreaktion.

Phosphoramidits **L16** (siehe Abbildung 5) wurden die Additionsprodukte **41** mit meist ausgezeichneten ee-Werten > 90% erhalten. Die Reaktion wurde mit cyclischen und acyclischen Enonen **40** durchgeführt, allerdings war die Diastereoselektivität in den meisten Fällen gering.

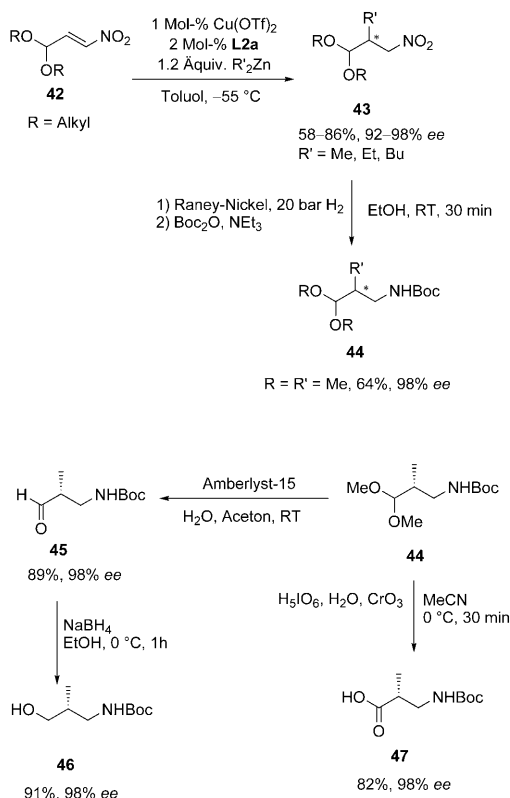
3.1.3. Andere Phosphoramidit-Liganden für konjugierte Additionen

Für die Synthese von chiralen Phosphoramiditen wurden zahlreiche chirale Dioleinheiten verwendet.^[111–113] Zu diesen Liganden gehören Derivate von Octahydro-BINOL **L3**,^[150] TADDOLen **L4**,^[137,151] 8,8'-verknüpften Binaphtholen **L9**^[152] und Spirobiindandiolen **L11**,^[153,154] die Phosphoramidite von Zuckerphosphiten **L12**^[155] und 9,9'-Spirobixanthenderivate **L10**^[156] (Abbildung 2). Allerdings erreichten nur wenige dieser neu entwickelten Liganden in der Cu-katalysierten konjugierten Addition von Dialkylzinkreagentien an Enone die Ausbeuten und Enantioselektivitäten, die mit den früher beschriebenen Phosphoramiditen^[31,32,63,112,127] (siehe Abbil-

dungen 4 und 5) oder mit einem Katalysatorsystem auf der Basis von N-heterocyclischen Carbenen und Peptidliganden^[138, 157, 158] erzielt wurden.

3.1.4. Andere Michael-Akzeptoren

Kurz nach der Einführung des Kupfer/Phosphoramidit-Systems für konjugierte Additionen an die Enone **23** und **25** (Schema 8) wurden ähnliche Michael-Akzeptoren wie Nitroalkene untersucht.^[159–161] Die Acetal-substituierten Nitroalkene **42** sind besonders interessante Vorstufen für eine zweistufige Synthese von β -Aminosäuren. Unter Berücksichtigung der hohen Reaktivität der Substrate **42** gelang die Entwicklung einer hoch enantioselektiven Methode (Schema 15).^[162, 163] In Gegenwart katalytischer Mengen Cu-



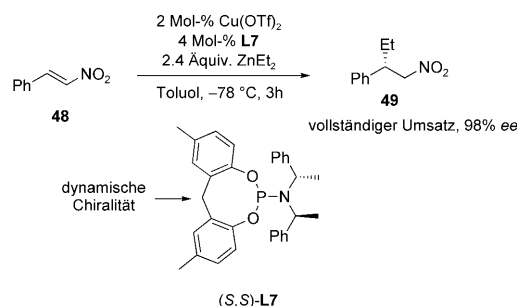
Schema 15. Cu-katalysierte enantioselektive konjugierte Addition an Nitroalkene.

(OTf)₂ und des Phosphoramidits **L2a** (Abbildung 4) wurden die Additionsprodukte **43** in mittleren bis guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (bis 98% ee) erhalten. Das N-Boc-geschützte Acetal **44** konnte leicht in die chiralen Aminoalkohole **46** oder in Carbonylverbindungen wie die Aminoaldehyde **45** und die β^2 -Aminosäuren **47** überführt werden.

Auch die flexiblen Biphenol-Phosphoramidite **L16** (siehe Abbildung 5) mit sterisch anspruchsvollen Substituenten an der Aminogruppe wurden als Liganden in der konjugierten Addition an Nitroalkene untersucht.^[164] In einer ähnlichen Arbeit wurden Derivate des Biphenol-Liganden **L16** mit

verschiedenen Substituenten an der Biphenoleinheit eingesetzt.^[165] Beispielsweise wurde mit einem 3,5,6-Trimethylbiphenol-Phosphoramidit-Liganden das Additionsprodukt von Diethylzink an Nitrostyrol **48** mit 94% ee isoliert.

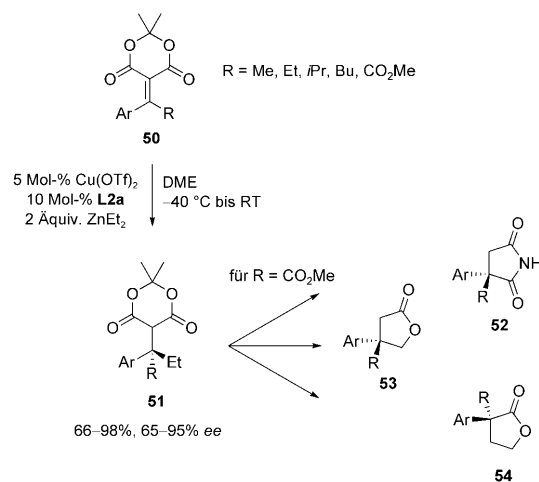
Der kürzlich beschriebene *tropos*-Phosphoramidit-Ligand **L7** mit dem flexibleren Diphenylmethangerüst übertrifft die zuvor genannten Liganden in Bezug auf die Enantioselektivität (Schema 16).^[126] So lieferte die Reaktion von Nitrostyrol



Schema 16. Cu-katalysierte enantioselektive konjugierte Addition an Nitrostyrol mit einem Diphenylmethan-Liganden.

48 mit Diethylzink das Nitroalkan **49** mit 98% ee. Man vermutet, dass das dynamischere Gerüst dieser Liganden eine leichtere Selbstanpassung an den Raumbedarf des Katalysators ermöglicht und dadurch die Enantioselektivität der asymmetrischen Umwandlung steigert (vgl. auch Abschnitt 3.1.1).

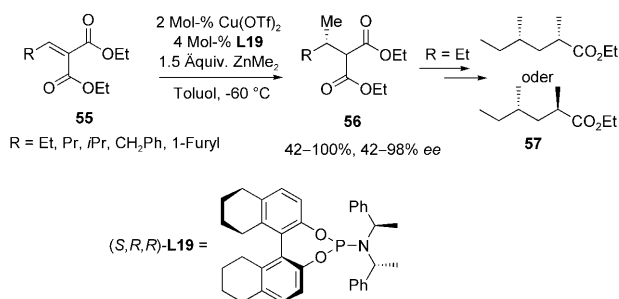
Die Cu-katalysierte konjugierte Addition von Diethylzink an Derivate der Meldrum-Säure führte zu β -substituierten Carbonsäurederivaten.^[166] Diese Umsetzung wurde auch mit den Diarylalkylen-substituierten Derivaten **50** der Meldrum-Säure durchgeführt und lieferte in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L2a** (siehe Abbildung 4) die Additionsprodukte **51** mit ausgezeichneten Ausbeuten und ee-Werten bis 95% (Schema 17).^[167] Die Reaktion ist ein interessanter Syntheseweg für chirale quartäre Kohlenstoffzentren^[168–174] und wurde vor kurzem auf die asymmetrische



Schema 17. Konjugierte Addition an Derivate der Meldrum-Säure.

Synthese der chiralen Succinimide **52** sowie der chiralen γ -Butyrolactone **53** und **54** angewendet.^[175]

Auf der ähnlichen Additionsreaktion an die ungesättigten Malonsäureester **55** beruht die Synthese von acyclischen Desoxypropionat-Bausteinen, die ein wichtiges Strukturmotiv zahlreicher Naturstoffe sind (Schema 18).^[176] Mit kataly-

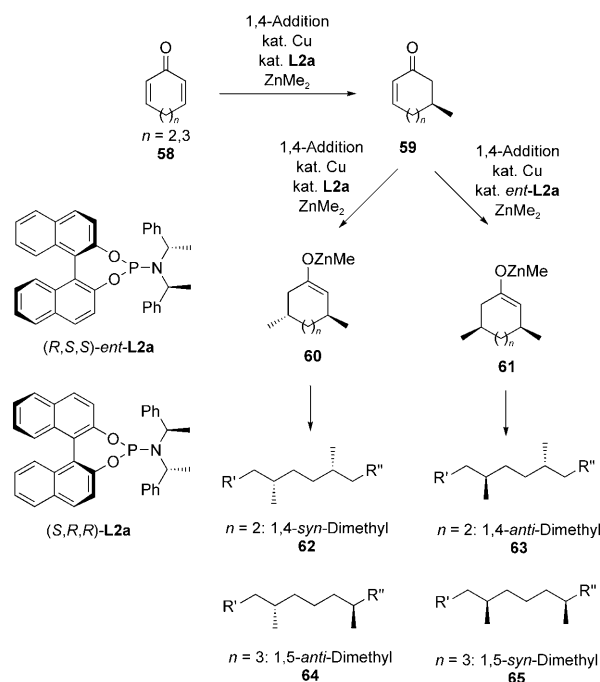


Schema 18. Konjugierte Additionen an ungesättigte Malonsäureester.

tischen Mengen Kupfersalz und dem Octahydrobinaphthol-Phosphoramidit-Liganden **L19** wurden die Produkte **56** mit oft hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis 98% *ee*) isoliert. Da die Reaktion iterativ durchgeführt werden kann, bietet sie einen enantio- und diastereoselektiven Zugang zu chiralen 1,3-Dimethylcarbonsäurederivaten **57**, wichtigen Zwischenstufen in der Synthese von Desoxypropionat-Naturstoffen.

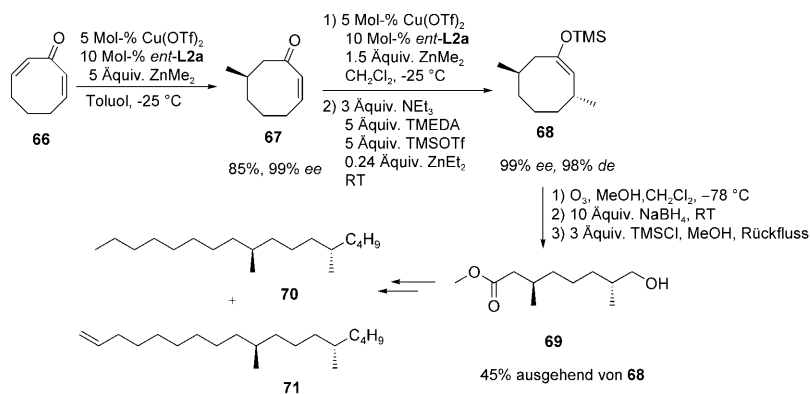
Die Cu-katalysierte asymmetrische konjugierte Addition von Dialkylzinkreagentien wurde 2005 zu einer allgemeinen Methode für acyclische chirale Synthesebausteine mit *syn*- und *anti*-1,4- und 1,5-Dimethylmotiv erweitert.^[177] Durch zweifache asymmetrische konjugierte Addition an die Dienone **58** in Gegenwart eines Kupfer/Phosphoramidit-Systems und nachfolgende oxidative Ringöffnung waren bei sorgfältiger Wahl der chiralen Liganden und der Abfangreagentien für das Enolat sowohl die *syn*- als auch die *anti*-Produkte mit 1,4- oder 1,5-Methyl-substituierten Chiralitätszentren (**62–65**) zugänglich (Schema 19).

Diese Methoden fanden Verwendung in der enantioselektiven Synthese des Isoprenoidbausteins **69** (Schema 20). Die zweifache konjugierte Addition von ZnMe_2 an das Dienon **66** in Gegenwart des Liganden *ent*-**L2a** (siehe Abbildung 4) führte mit ausgezeichneter Ausbeute sowie mit 98% *de* und 99% *ee* zum TMS-Enolat **68**, aus dem nach Ozonolyse in wenigen Syntheseschritten der Isoprenoidbaustein **69** erhalten wurde. Die *anti*-Dimethyl-substituierte Verbindung **69** wurde anschließend für die Totalsynthese der Pheromone **70** und **71** der Apfel-Minierrmotte eingesetzt.^[177] Ein weiteres Beispiel für die Vielseitigkeit dieser katalytischen Methode ist die Totalsynthese von zwei im *Mycobacterium tuberculosis* natürlich vorkommenden Verbindungen.^[178,179]

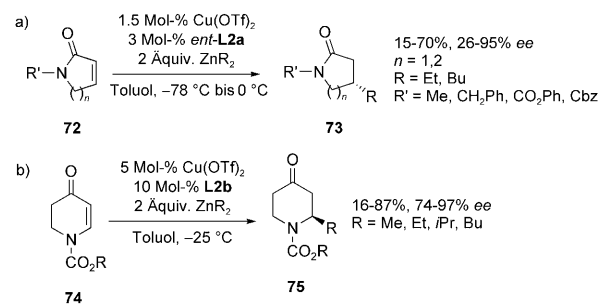


Schema 19. Allgemeines Schema zum Aufbau von 1,4- und 1,5-Dimethylgruppen.

Weiterhin wurden konjugierte Additionen von Dialkylzinkreagentien an cyclische stickstoffhaltige Michael-Akzeptoren wie die Lactame **72** und die Piperidone **74** beschrieben (Schema 21 a und b).^[180,181] Die Additionsprodukte **73** und **75**



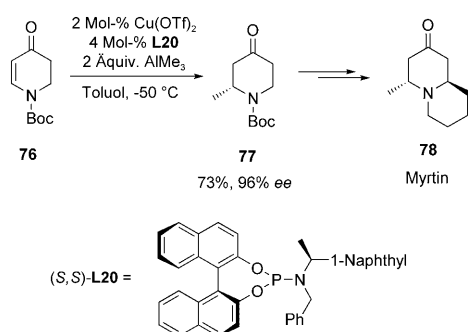
Schema 20. Enantioselektive Synthese von Isoprenoid-Synthonen.



Schema 21. Konjugierte Addition an Lactame und Piperidone.

sind wichtige Zwischenstufen in Alkaloidsynthesen. So lieferte die Umsetzung von Diethylzink mit α,β -ungesättigten Lactamen in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **ent-L2a** (siehe Abbildung 4) die heterocyclischen Produkte **73** mit *ee*-Werten bis 95 % (Schema 21 a). Die Addition an die N-substituierten 2,3-Dehydro-4-piperidone **74** (Schema 21 b) erforderte zwar höhere Mengen des Katalysators und des Phosphoramidit-Liganden **L2b** (siehe Abbildung 4), lieferte die Produkte **75** aber von wenigen Ausnahmen abgesehen mit hohen chemischen Ausbeuten und sehr guten Enantioselectivitäten (bis 97 % *ee*).

Diese Methode fand Verwendung in der ersten katalytischen asymmetrischen Synthese des natürlich vorkommenden Alkaloids Myrtin (**78**; Schema 22).^[182] Die Einführung

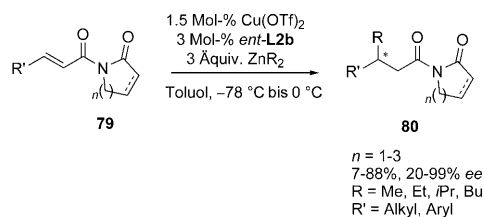


Schema 22. Katalytische enantioselective Synthese von Myrtin.

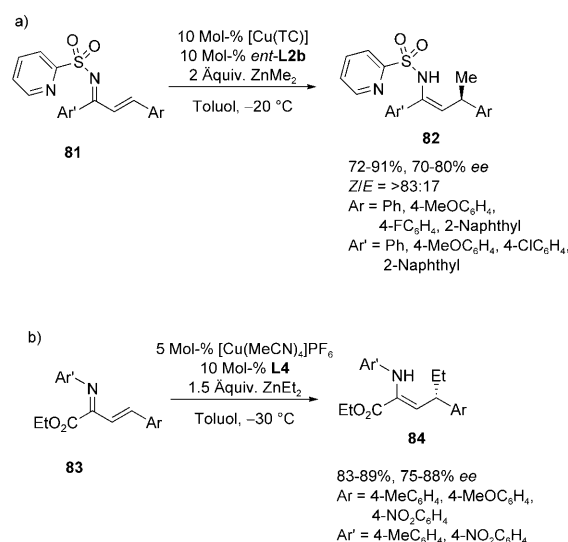
des ersten Chiralitätszentrums im Schlüsselschritt der Reaktion gelang mit einer verbesserten Cu-katalysierten Addition von Triethylaluminium an **76** in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L20** und führte mit höherer Ausbeute (vgl. Abschnitt 3.4) und ausgezeichneter Enantioselectivität zum Additionsprodukt **77**.

2006 wurde eine Synthese der β -substituierten chiralen Carbonsäurederivate **80** durch katalytische konjugierte Addition beschrieben. Die Umsetzung von Dialkylzinkreagentien mit den acyclischen α,β -ungesättigten Amiden **79** und dem Phosphoramidit-Liganden **ent-L2b** (siehe Abbildung 4) lieferte die gewünschten Produkte **80** mit *ee*-Werten bis 99 % (Schema 23).^[183]

Die Addition von weniger reaktivem Dimethylzink an die von Chalkon abgeleiteten, α,β -ungesättigten (Pyridyl)sulfonylimine **81** wurde ebenfalls untersucht (Schema 24 a).^[184] In Gegenwart eines Katalysators mit dem Phosphoramidit-Liganden **ent-L2b** (siehe Abbildung 4) wurden die Enamide



Schema 23. Addition an α,β -ungesättigte Imide.

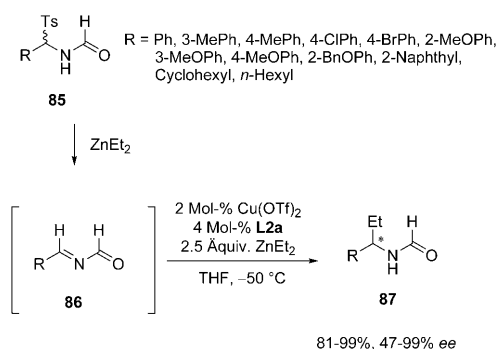


Schema 24. Enantioselective konjugierte Addition an α,β -ungesättigte Imine.

82 in guten Ausbeuten (bis 91 %), *ee*-Werten bis 80 % und *Z/E*-Verhältnissen $>83:17$ erhalten.

Der Anwendungsbereich dieser Reaktion wurde auch auf die von α -Ketosäuren abgeleiteten, α,β -ungesättigten Arylimine **83** ausgedehnt und eröffnete damit einen Zugang zu den interessanten γ -chiralen ungesättigten Aminosäurederivaten **84** (Schema 24 b).^[185,186] Diese Additionsprodukte wurden in Gegenwart der TADDOL-Phosphoramidit-Liganden **L4** (siehe Abbildung 2) mit guten Selektivitäten (bis 88 % *ee*) gebildet. Später wurde die Methode auf die Cu-katalysierte Addition von Diethylzinkreagentien an Maleimide mit anschließender Abfangreaktion des intermediären Enolats angewendet,^[187] allerdings wurde nur ein Beispiel mit mittlerer Enantioselectivität beschrieben.

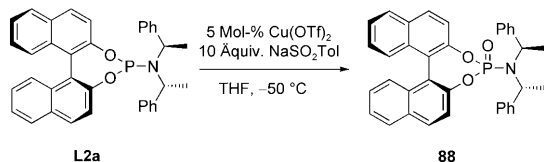
Bei einer ähnlichen Reaktion wirkt ein in situ gebildetes *N*-Formylimin **86** als Elektrophil in der Cu-katalysierten enantioselectiven Addition von Organometallreagentien. Zu diesen gehören Dialkylzink- und Trialkylaluminiumreagentien, wobei die Zinkderivate höhere Enantioselectivitäten liefern.^[188] Die Imine **86** entstehen in situ aus den α -Amidosulfonen **85** durch Deprotonierung mit einem zusätzlichen Äquivalent Dialkylzink (Schema 25). Mit dem Phosphor-



Schema 25. Cu-katalysierte Addition an *N*-Formylimine.

amidit-Liganden **L2a** (Abbildung 4) wurden die chiralen *N*-Formylamine **87** in ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis 99% *ee*) erhalten.

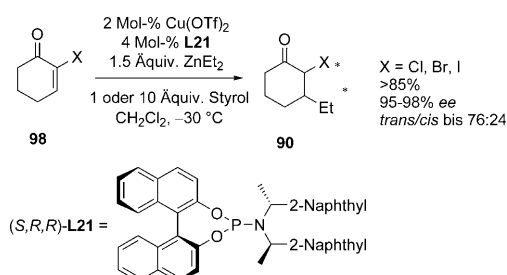
Bemerkenswert ist das Auftreten einer In-situ-Oxidation des Liganden **L2a** zum entsprechenden Phosphoramid **88**, die durch Kupfer unter Beteiligung des Sulfinats aus dem Reaktionsgemisch katalysiert wurde (Schema 26). In einigen



Schema 26. Cu-katalysierte Oxidation von **L2a**.

Fällen führte das Vorhandensein von **88** im Reaktionsgemisch zu höheren Enantioselektivitäten, die genaue Wirkung von **88** ist jedoch noch nicht bekannt. Zwischen diesen Ergebnissen und der verminderten Wirkung von **L2a** in anderen Reaktionen könnte ein Zusammenhang bestehen (vgl. Abschnitt 3.4, Schema 40). Vor kurzem ist eine ähnliche Untersuchung mit *N*-Boc-geschützten Iminen erschienen.^[189]

Die konjugierte Addition von Diethylzinkreagentien an α -Halogen-substituierte Cyclohexenone **89** wurde ebenfalls beschrieben.^[190] Bemerkenswerterweise konnte durch Zugabe von Styrol im Überschuss die Enantioselektivität erheblich verbessert werden (Schema 27). So wurden in Ge-

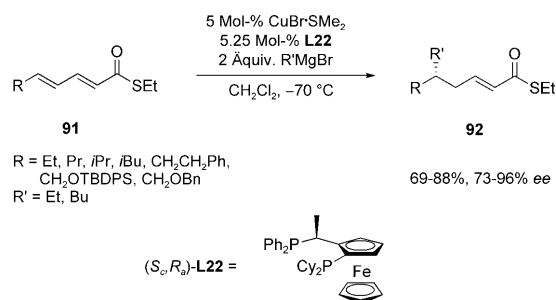


Schema 27. Konjugierte Addition an α -Halogencyclohexenone in Gegenwart von Styrol als Additiv.

genwart des Binaphthol-Phosphoramidit-Liganden **L21** die α,β -substituierten Cyclohexanone **90** mit ausgezeichneten *ee*-Werten (> 95%) und mittleren Diastereomerenverhältnissen von etwa 70:30 zugunsten der *trans*-Produkte erhalten. Die Aufgabe von Styrol als Additiv ist noch unklar, es könnte aber als Radikalfänger oder nicht-chiraler Ligand wirken (siehe auch Abschnitt 4.2.3).

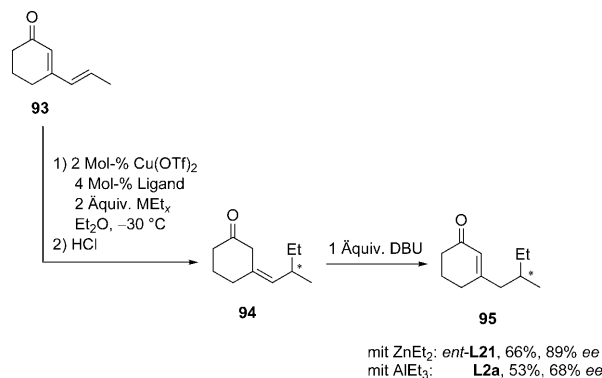
Vor kurzem wurde die Wirkung der Doppelbindungsgeometrie des Michael-Akzeptors auf die Enantioselektivität eingehend untersucht.^[191] Dabei stellte sich heraus, dass die Substituenten in der β -Position die Seitenselektivität des nucleophilen Angriffs über eine mögliche d- π^* -Wechselwirkung mit dem Kupfer beeinflussen können (vgl. auch Abschnitt 4.1.2), allerdings wurde bisher keine eindeutige Tendenz beschrieben.

Zur katalytischen asymmetrischen konjugierten 1,6-Addition von Organometallreagentien wurden eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt.^[192,193] So lieferte die konjugierte 1,6-Addition von Grignard-Reagentien an die Dienoate **91** mit einem Kupferkatalysator und dem Ferrocenylbisphosphan **L22** als Liganden die 1,6-Addukte **92** mit guten Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten (bis 96% *ee*) (Schema 28).^[192] Phosphoramidite ergaben hingegen bei der konjugierten 1,6-Addition an acyclische Substrate niedrige Enantioselektivitäten.



Schema 28. Cu-katalysierte 1,6-Addition von Grignard-Reagentien.

Mit dem Propenyl-substituierten Cyclohexenon **93** als Substrat lieferten die Phosphoramidit-Liganden **L2a** und *ent*-**L21** (vgl. Abbildung 4 und Schema 27) dagegen das 1,6-Additionsprodukt **95** nach Isomerisierung des Alkens mit befriedigenden Ausbeuten und bis 89% *ee* (Schema 29).^[193] In der gleichen Untersuchung wurde entdeckt, dass N-heterocyclische Carbenliganden die C-C-Verknüpfung hin zum konjugierten 1,4-Additionsprodukt lenken, womit sich eine brauchbare Synthese für quartäre Chiralitätszentren ergibt.



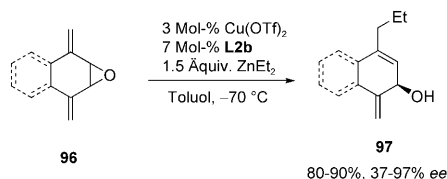
Schema 29. Cu-katalysierte konjugierte 1,6-Addition.

3.2. Weitere kupferkatalysierte Reaktionen mit Organozinkreagentien

3.2.1. Desymmetrisierungsreaktionen

Kurz nach der Veröffentlichung der ersten Kupfer/Phosphoramidit-katalysierten konjugierten Addition von Dialkylzinkreagentien (siehe Abschnitt 3.1) wurden diese Methode für Desymmetrisierungsreaktionen von *meso*-Verbin-

dungen genutzt. Nach der Addition von Dialkylzinkreagentien an Vinyloxirane^[194] wurde die Desymmetrisierung der cyclischen *meso*-Divinyloxirane **96** untersucht (Schema 30).^[195] Dabei wurden die entsprechenden Allyl-

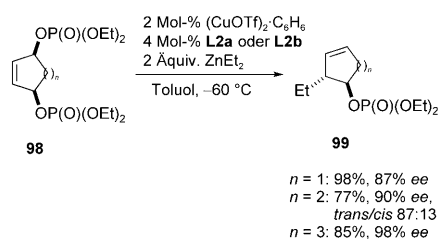


Schema 30. Desymmetrisierung von Divinyloxiranen.

alkohole **97** in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L2b** (siehe Abbildung 4) mit mittlerer bis sehr guter Enantioselectivität (bis 97% ee) erhalten. Die Ausbeute dieser Umsetzungen betrug bis 90%, und die durch direkten Angriff auf das Epoxid gebildeten Produkte wurden nur in Spuren erhalten.

Bei der Addition von Dialkylzinkreagentien an Cyclooctatetraenmonoepoxid handelt es sich um eine ähnliche Desymmetrisierungsreaktion, die zu optisch aktiven substituierten Cyclooctatrienolen führt.^[196]

Des Weiteren wurde die Desymmetrisierung von cyclischen Allylphosphaten durch Kupfer/Phosphoramidit-katalysierte allylische Alkylierung mit Dialkylzinkreagentien beschrieben (Schema 31).^[197,198] Aus den fünf- bis siebenglied-

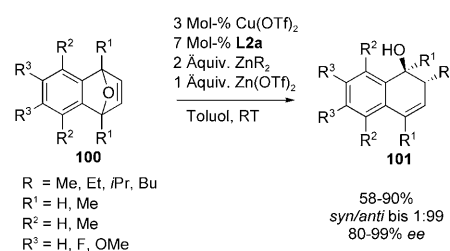


Schema 31. Desymmetrisierung von Allylphosphaten.

rigen cyclischen Allylphosphaten **98** wurden in Gegenwart der Liganden **L2a** oder **L2b** (Abbildung 4) die Homoallylphosphate **99** in ausgezeichneten Ausbeuten und mit > 90% ee erhalten. Bemerkenswerterweise ergab die Addition an fünf- und siebengliedrige Allylphosphate ausschließlich die *trans*-Produkte **99**, dagegen führte die Addition an sechsgliedrige Allylphosphate zu Diastereomeren, deren Verhältnis maximal 87:13 zugunsten des *trans*-Produkts betrug.

3.2.2. Ringöffnungsreaktionen

2002 wurden die Kupfer/Phosphoramidit-katalysierten konjugierten Additionen auch auf Ringöffnungen angewendet (Schema 32).^[199] Die Additions- und Ringöffnungsreaktionen der Oxabenzonorbornadiene **100** mit Dialkylzinkreagentien zu den Dihydrobinaphtholen **101** verliefen mit hoher *anti*-Selektivität bezüglich des Alkohols und des neu eingeführten Alkylsubstituenten. So wurden durch Umsetzung der



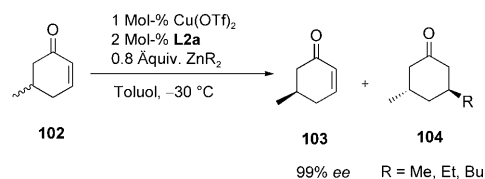
Schema 32. Ringöffnung von Oxabenzonorbornadienen.

Substrate **100** mit dem Phosphoramidit-Liganden **L2a** (siehe Abbildung 4), Cu(OTf)₂ und einem Äquivalent Zn(OTf)₂ die substituierten *anti*-Dihydrobinaphthole **101** hoch diastereo- und enantioselectiv mit mittleren bis guten Ausbeuten erhalten. Die Kupfer/Phosphoramidit-katalysierte *anti*-selektive Ringöffnung ist eine Ergänzung der Pd-katalysierten Ringöffnung, bei der selektiv die entsprechenden *syn*-Produkte entstehen.^[200]

Die Methode wurde später auch auf andere heterobicyclische Verbindungen angewendet.^[201]

3.2.3. Kinetische Racematspaltungen

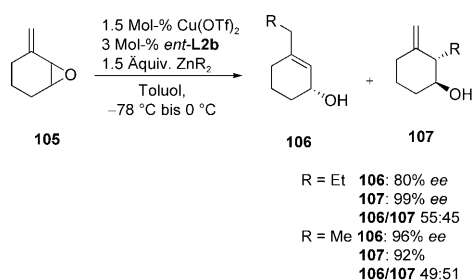
Die erste Anwendung des Kupfer/Phosphoramidit-Katalysatorsystems auf kinetische Racematspaltungen wurde 2001 beschrieben (Schema 33).^[202,203] Durch selektive konjugierte



Schema 33. Kinetische Racematspaltung von Methylcyclohexenon.

Addition eines Enantiomers von Methylcyclohexenon **102** mit Dialkylzinkreagentien in Gegenwart des Phosphoramidits **L2a** (siehe Abbildung 4) konnte das nichtumgesetzte Enantiomer **103** mit ausgezeichnetem ee-Wert isoliert werden. Aus praktischer Sicht bemerkenswert ist, dass die Reaktion nahezu endet, nachdem die Hälfte des Racemats umgesetzt ist, sodass die Maximalausbeute leicht erreicht werden kann.

Ausgehend von dieser Methode wurde die kinetische Spaltung von racemischen Vinyloxiranen untersucht.^[204] Bei der konjugierten Addition von Dialkylzinkreagentien an das cyclische Vinyloxiran **105** lieferte nur ein Enantiomer in einer S_N2'-Reaktion den Allylalkohol **106**, während das andere Enantiomer in einer S_N2-Reaktion zum Cyclohexanol **107** reagierte (Schema 34). In Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden *ent*-**L2b** (siehe Abbildung 4) wurden die S_N2'-Produkte (**106**) und die S_N2-Produkte (**107**) der Additionsreaktion mit bis zu 96% bzw. 99% ee erhalten. Diese doppelt selektive Reaktion aus einer regioselectiven Addition und einer kinetischen Racematspaltung ist ein bemerkenswertes und seltenes Beispiel für eine stereodivergente und parallele kinetische Spaltungsreaktion.^[205-207] Bei dieser Umwandlung



Schema 34. Stereodivergente kinetische Racematspaltung und regioselektive Addition von Diethylzink.

unterscheidet der Katalysator zwischen den beiden Enantiomeren der Ausgangsverbindung **105** und überführt sie selektiv unter identischen Reaktionsbedingungen in zwei unterschiedliche Produkte, **106** und **107**. Eine solche Reaktion ergänzt die meisten kinetischen Racematspaltungen, bei denen nur eins der beiden Enantiomere der Ausgangsverbindung umgesetzt wird, das andere dagegen unverändert bleibt (vgl. Schema 33).

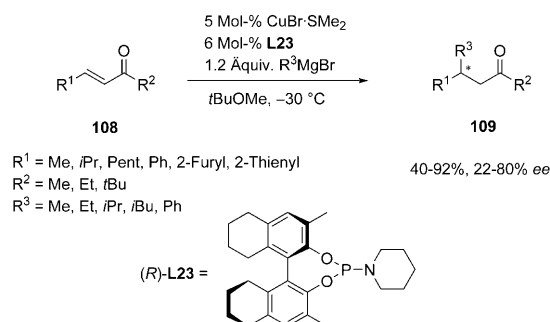
3.3. Kupferkatalysierte konjugierte Additionen mit Grignard-Reagentien

Obwohl enantioselektive konjugierte Additionen von Grignard-Reagentien in den vergangenen Jahren eingehend untersucht wurden,^[111,115,208–211] gibt es nur wenige Arbeiten über die Verwendung einzähniger Phosphoramidit-Liganden in dieser Reaktion. 2005 wurde die Ringöffnung der Oxabenzonorbornadiene **100** (Schema 32) mit den Spirophosphoramidit-Liganden **L11** (siehe Abbildung 2) und verschiedenen Grignard-Reagentien beschrieben, die in 54–90 % Ausbeute und mit 42–88 % *ee* zu den substituierten Dihydronaphtholen **101** führte.^[212] Bei einer ähnlichen Cu-katalysierten kinetischen Racematspaltung von Cyclohexadienmonoepoxid mit Grignard-Reagentien erwiesen sich aber die Ferrocenyl-Bisphosphane als die besseren chiralen Liganden.^[213]

Vor kurzem wurden Untersuchungen zur konjugierten Addition von Grignard-Reagentien an die linearen Enone **108** mit Phosphoramidit-Liganden beschrieben.^[214] In Gegenwart des Octahydrobinaphthol-Liganden **L23** wurden die 1,4-Addukte **109** mit mittleren bis guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten gebildet (Schema 35), wobei die Enantiokontrolle aber noch verbessert werden muss.

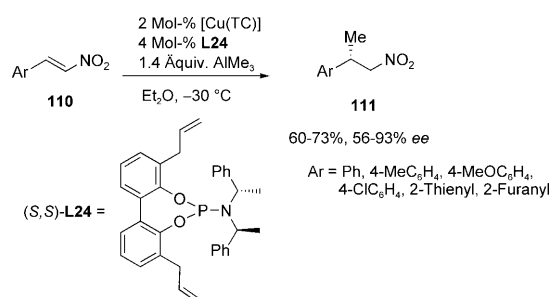
3.4. Kupferkatalysierte konjugierte Additionen mit Trialkylaluminiumreagentien

Enantioselektive Cu-katalysierte konjugierte Additionen von Trialkylaluminiumreagentien^[215] an cyclische Enone **25**, lineare α,β -ungesättigte Ketone **23** (Schema 8) und Nitroalkene (siehe Abschnitt 3.1.4) sind präparativ wichtige Umwandlungen,^[216–222] für die auch Phosphoramidit-Liganden eingesetzt wurden. Nach ersten Untersuchungen zur Addition von Alkylaluminiumreagentien an Nitropropionsäure-



Schema 35. Cu-katalysierte konjugierte Addition von Grignard-Reagentien.

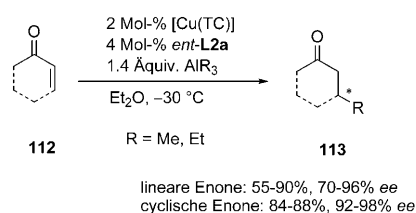
derivate in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden^[223] wurde 2005 die asymmetrische Addition von Trimethylaluminium an die Nitrostyrole **110** beschrieben (Schema 36).^[224]



Schema 36. Konjugierte Addition von Trimethylaluminium an Nitrostyrole.

In Gegenwart des Biphenol-Phosphoramidit-Liganden **L24** wurden die chiralen Nitroverbindungen **111** mit mittleren Ausbeuten, aber mit *ee*-Werten bis 93 % isoliert.

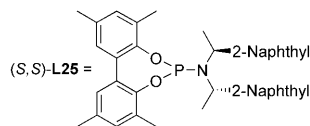
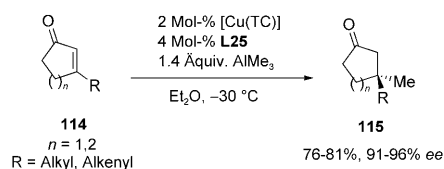
Die „klassische“ konjugierte Addition von Trialkylaluminiumreagentien an cyclische und lineare Enone **112** in Gegenwart des Binaphthol-Phosphoramidit-Liganden *ent*-**L2** (siehe Abbildung 4) lieferte hohe Ausbeuten (bis 90 %) und hervorragende Enantioselektivitäten (bis 98 % *ee*) (Schema 37).^[225] Die besten Ergebnisse wurden mit cycli-



Schema 37. Cu-katalysierte konjugierte Addition von Trialkylaluminiumreagentien.

sehen Substraten erhalten, wobei die Addition von AlEt_3 normalerweise mit höheren Ausbeuten und Enantioselektivitäten verlief als die Umsetzung mit AlMe_3 .

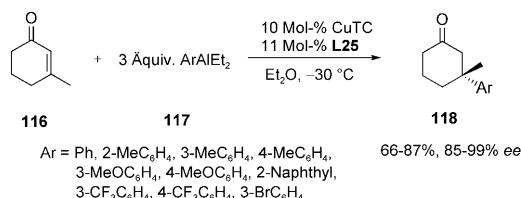
Eine Erweiterung dieser Methoden sind die konjugierten Additionen von Triethylaluminium an 3-substituierte Cyclohexenone **114** (Schema 38).^[226,227] Dabei wurden die Ketone



Schema 38. Cu-katalysierte konjugierte Additionen von Trialkylaluminiumreagentien.

115, die ein quartäres Chiralitätszentrum besitzen,^[168–174] mit bis zu 96% *ee* isoliert. Die besten Ergebnisse wurden mit cyclischen Methyl- sowie ungesättigten, Butenyl- oder Propenyl-substituierten Enonen und bei Verwendung der sterisch anspruchsvollen Biphenol-Phosphoramidit-Liganden **L25** erzielt. Diese Methode wurde auch auf Cyclopentenone angewendet.^[228]

Die genannten Additionen von Trialkylaluminiumreagentien sind wertvolle Methoden zum Aufbau von chiralen quartären *all*-Kohlenstoffzentren,^[229] darunter auch solchen mit Arylsubstituenten (Schema 39).^[230] So wurden durch Cu-

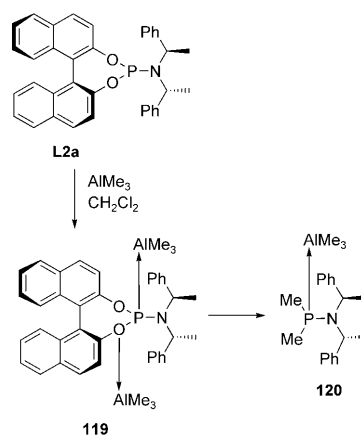


Schema 39. Cu-katalysierte Bildung von arylsubstituierten quartären Chiralitätszentren.

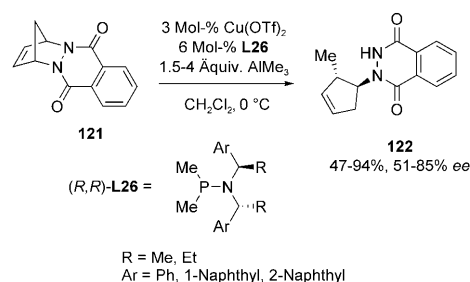
katalysierte konjugierte Addition der in situ hergestellten Diethyrarylalanone **117** an 3-Methylcyclohexanon (**116**) in Gegenwart des Phosphoramidits **L25** (vgl. Schema 38) die aryl-substituierten Cyclohexanone **118** in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten *ee*-Werten erhalten. Bemerkenswerterweise hatte die Qualität des Aluminiumreagens entscheidende Bedeutung: Jegliches Vorliegen von Lithiumsalzen wirkte sich bezüglich des Umsatzes nachteilig auf das Katalysatorsystem aus.

Die Ringöffnungsreaktion von bicyclischen Hydrazinen wie **121** (siehe auch Lit. [201]) mit Trimethylaluminiumverbindungen als Nucleophilen wurde ebenfalls neu untersucht (Schema 41).^[231] Bei dieser Reaktion ist bemerkenswert, dass der verwendete Phosphoramidit-Ligand **L2a** (siehe Abbildung 4) den ³¹P-NMR-Spektren zufolge in situ mit Trimethylaluminium unter Abspaltung der Binaphtholgruppe zum Aminophosphan **120** reagierte. Das Aminophosphan **L26** selbst kann ein Ligand von Kupfer sein und auch an Trimethylaluminium koordinieren (Schema 40 und Schema 41).

Auch wenn die Ausbeuten, Stereoselektivitäten und der Anwendungsbereich noch nicht so hoch sind wie mit den Dialkylzinkreagentien, haben die asymmetrischen Umwandlungen mit Trialkylaluminiumreagentien in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden in den letzten Jahren eine bemerk-



Schema 40. Bildung von Aminophosphanen aus dem Phosphoramidit **L2a**.



Schema 41. Ringöffnungsreaktionen mit den Aminophosphanen **L26**.

kenswerte Weiterentwicklung erfahren. Besonders die einfache, hochenantioselektive Bildung von quartären Kohlenstoffzentren ist ein wichtiger Fortschritt. Wie das letzte Beispiel deutlich macht (Schema 40 und Schema 41), sind aber mechanistische Untersuchungen notwendig, um weitere Kenntnisse über die eigentlichen katalytisch wirksamen Verbindungen zu gewinnen.

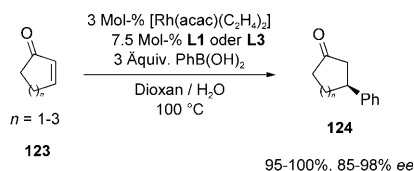
Insgesamt ist die Einführung von Phosphoramidit-Liganden ein Durchbruch in der Cu-katalysierten konjugierten Addition von Organometallreagentien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen und eine wirksame Synthesemethode für chirale Bausteine. Die Reaktion ist mit vielen Substraten vereinbar, die oft mit bisher unerreicht hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten umgesetzt werden können. Wegen ihrer einfachen und direkten Herstellung wurden zahlreiche feinabgestimmte Phosphoramidite als chirale Liganden der Wahl für bestimmte Substratklassen oder spezielle C-C-Verknüpfungen beschrieben.

3.5. Rhodiumkatalysierte konjugierte Additionen von Boronsäuren

Die Rh-katalysierte konjugierte Addition ist eine sehr vielseitige und weit verbreitete Methode zur stereoselektiven C-C-Vernüpfung.^[233,234] Für diese wichtige Umwandlung wurden auch einzählige Phosphoramidit-Liganden verwendet.

3.5.1. Allgemeines

Die Rh-katalysierte konjugierte Addition von Boronsäuren an Enone in Gegenwart zweizähliger Phosphorliganden ist eine effiziente Methode zur Einführung von Arylsubstituenten in α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen^[235] und wurde 2003 auch mit einzähligen Phosphoramidit-Liganden durchgeführt.^[236,237] So lieferte die Addition von Phenylboronsäure an cyclische Enone **123** bei erhöhter Temperatur hervorragende Ausbeuten (95–100 %) und *ee*-Werte (bis 98 % *ee* für **124**) (Schema 42). Für das Katalysatorsystem



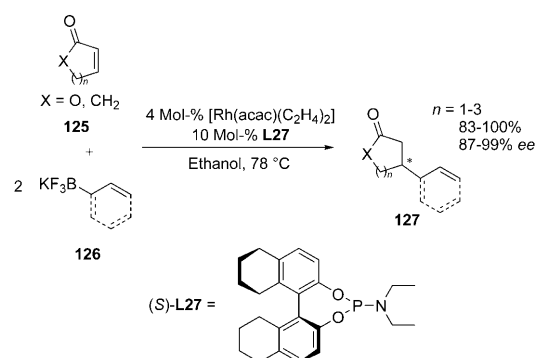
Schema 42. Rh-katalysierte konjugierte Addition von Phenylboronsäure an Enone.

wurden die Binaphthol- und Octahydrobinaphthol-Phosphoramidit-Liganden **L1** und **L3** eingesetzt (siehe Schema 8 und Abbildung 2).

Später wurden die Reaktionsbedingungen optimiert und die Umsetzungen konnten bei Raumtemperatur durchgeführt werden, wobei ähnliche Selektivitäten, aber etwas niedrigere Ausbeuten erreicht wurden.^[238] Die Auswahl der in dieser Reaktion einsetzbaren Arylboronsäuren wurde vergrößert,^[239] und es zeigte sich, dass Rhodiumkomplexe mit zweizähligen Phosphoramidit-Liganden eine höhere katalytische Aktivität haben.^[240] In allen Fällen waren die chemischen Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei den Reaktionen mit cyclischen Enonen besser als bei der Umsetzung linearer Enone. Mit Biphenol-Phosphoniten und Phosphoramiditen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt,^[241,242] dagegen führten Dibenzazepin-Phosphoramidite zu niedrigeren Selektivitäten.^[243] Des Weiteren wurde eine ähnliche konjugierte Additions-/Allylierungsreaktion in wässrigem Medium beschrieben.^[244]

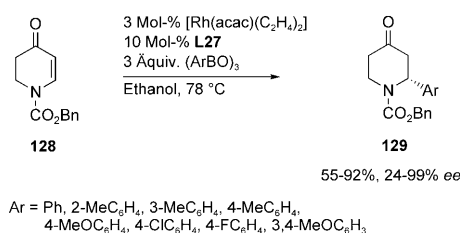
3.5.2. Neue Reagentien und Substrate

Die Verwendung von Kaliumtrifluorboraten **126** als Nucleophilen für die Rhodium/Phosphoramidit-katalysierte konjugierte Addition an verschiedene cyclische Enone und ungesättigte Lactone **125** wurde 2004 beschrieben (Schema 43).^[245] Trifluorborate haben gegenüber Boronsäuren drei Vorteile: Sie sind feuchtigkeitsbeständig, leicht zu reinigen und bilden keine Trimere. Ein zur Optimierung der Ausbeuten und Enantioselektivitäten durchgeführtes Screening von Phosphoramidit-Liganden ergab mit dem Octahydrobinaphthol-Phosphoramidit **L27** die höchsten Selektivitäten. Die Umsetzung von **125** mit den ungesättigten Trifluorboraten **126** und einem optimierten Katalysatorsystem verlief mit sehr guten bis hervorragenden Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis 99 % *ee*).



Schema 43. Rh-katalysierte konjugierte Additionen mit Kaliumorgano-fluorboraten.

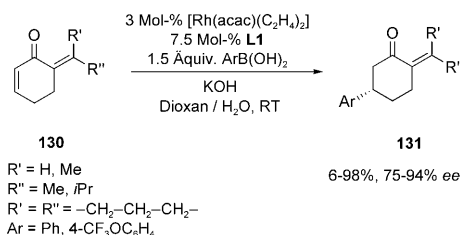
Die Erweiterung dieser Methode auf stickstoffhaltige α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wie Piperidone **128** führte zu den interessanten chiralen heterocyclischen Synthesebausteinen **129** für Naturstoffe (Schema 44).^[246] In Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L27** (Schema 43) wurden die Additionsprodukte **129** in guten Ausbeuten und in den meisten Fällen mit ausgezeichneten *ee*-Werten bis 99 % erhalten.



Schema 44. Rh-katalysierte konjugierte Addition an Piperidone.

Eine Rh-katalysierte konjugierte Addition an die substituierten Dienone **130** in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L1** wurde ebenfalls beschrieben (Schema 45).^[247] Dabei wurden die Produkte **131** der Addition an die am wenigsten substituierte Michael-Akzeptoreinheit in **130** unter basischen Bedingungen bei Raumtemperatur oft mit ausgezeichneten Ausbeuten (bis 98 %) und Enantioselektivitäten (bis 94 % *ee*) erhalten.

Auch die Methode mit gemischten Liganden (siehe auch Abschnitt 2) wurde auf Rhodium-/Phosphoramidit-katalysierte konjugierte Additionen von Boronsäuren an Nitrosty-



Schema 45. Rh-katalysierte konjugierte Addition an Dienone.

role **110** und Cyclohexenon **25** angewendet (siehe Schema 8 und Schema 36).^[102,103] Die Untersuchung der Gemische von Phosphoramidit-Liganden mit chiralen und achiralen Liganden ergab, dass die Heterokomplexe mit verschiedenen Liganden zwar höhere Aktivität aufweisen, aber niedrigere Ausbeuten und Enantioselektivitäten liefern als die Homokomplexe (vgl. Abschnitt 3.5.1). Durch die Verwendung einfacher Phosphoramidite entwickelte sich die Rh-katalysierte konjugierte Addition von Arylboronsäuren in Gegenwart einzähliger Liganden in den letzten Jahren zu einer sehr effizienten Herstellungsmethode für chirale Synthesebausteine, die Katalysatorsysteme auf der Basis zweizähliger Liganden ergänzt. Die Vielseitigkeit liegt in der Arylierung cyclischer Michael-Akzeptoren, dagegen steht eine hoch enantioselektive Arylierung acyclischer Substrate unter Verwendung von Phosphoramiditen noch aus.

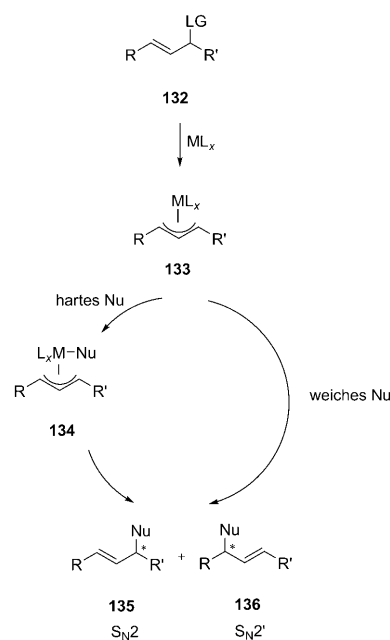
Insgesamt lassen die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der konjugierten Additionen in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden erkennen, dass diese Liganden die Basis für zahlreiche neue, effiziente und selektive katalytische C-C-Verknüpfungen bilden.^[112] Dialkylzink-, Alkylmagnesium- und Trialkylaluminium- sowie Arylboronsäurereagentien konnten erfolgreich in hoch enantioselektiven Alkyl- und Arylübertragungsreaktionen auf ein breites Spektrum α,β -ungesättigter Verbindungen angewendet werden. In Abhängigkeit vom Katalysatorsystem können cyclische und lineare ungesättigte Verbindungen als Substrate für konjugierte Additionen eingesetzt werden, und Phosphoramidite ergeben für viele dieser Reaktionen ein bezüglich Anwendungsbreite und Stereoselektivität äußerst vielseitiges Katalysatorsystem.

4. Allylische Substitutionen

Die allylische Substitution, insbesondere die Pd-katalysierte Variante, hat als Reaktion zur Herstellung chiraler multifunktionaler Synthesebausteine große Bedeutung und gehört zu den wichtigsten Umwandlungen in der organischen Synthese.^[144,145,248–252] Ein typisches Merkmal der Pd-katalysierten Reaktion ist, dass „weiche“ Nucleophile wie Malonate direkt in den Allylkomplex **133** überführt werden, „harte“ Nucleophile wie Organozink- oder Grignard-Reagentien sollen dagegen vor der C-C-Verknüpfung zunächst an Palladium transmetalliert werden und den Allylpalladiumkomplex **134** bilden (Schema 46).^[144,145] Dadurch entsteht bei der Substitutionsreaktion je nach Art des Nucleophils ein anderes Verhältnis der Produkte **135/136**. Anders als bei den konjugierten Additionen (siehe Abschnitt 3) werden die besten Enantioselektivitäten unabhängig vom verwendeten Metall mit einem Phosphoramidit/Metall-Verhältnis von 1:1 erzielt.

4.1. Kupferkatalysierte allylische Substitutionen

Die Cu-katalysierte allylische Substitution liefert anders als die entsprechenden Pd-katalysierten Reaktionen (siehe oben) normalerweise die verzweigten chiralen Substitutionsprodukte^[111–113,208,253–255] und ist daher für eine stereoselektive Methode besonders interessant. Zudem werden „harte“ Or-



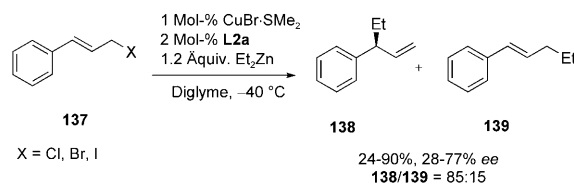
Schema 46. Allylische Substitution.

ganometallnucleophile von einem Kupferkatalysatorsystem im Allgemeinen besser toleriert als von einem Palladiumkatalysator (zum Palladiumsystem siehe Lit. [144,145]) Kurz nach den ersten Berichten über asymmetrische Cu-katalysierte allylische Substitutionen mit Grignard-^[256,257] und Organozink-Reagentien^[258,259] wurden für diese Umwandlung auch Phosphoramidit-Liganden eingesetzt.

4.1.1. Kupferkatalysierte allylische Substitutionen mit Dialkylzinkreagentien

Die Verwendung von Phosphoramidit-Liganden in der Cu-katalysierten allylischen Substitution wurde 2001 erstmals beschrieben.^[260] Bei der asymmetrischen allylischen Alkylierung der Cinnamylhalogenide **137** mit Dialkylzinkreagentien und dem Phosphoramidit-Liganden **L2a** (siehe Abbildung 4) wurde das verzweigte Produkt **138** mit bis zu 77% ee (Schema 47) bei allerdings meist nur mäßigen Verhältnissen von verzweigten zu linearen Produkten erhalten.

Spätere Untersuchungen mit den Spirophosphoramidit-Liganden **L11** (siehe Abbildung 2) lieferten ähnliche Ergebnisse.^[261] Die umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen einschließlich eines ausführlichen Liganden-Screenings^[88] führte zu einer erheblichen Steigerung der chemischen Ausbeuten (bis 98%) und der Enantioselektivität

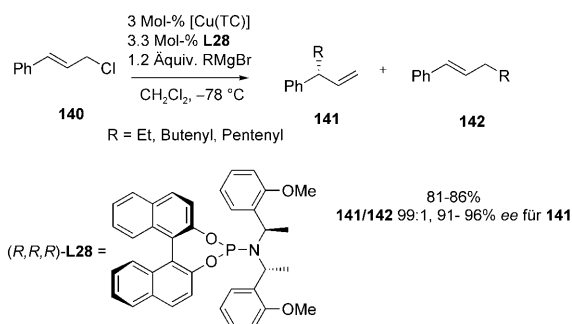


Schema 47. Cu-katalysierte allylische Alkylierung von Cinnamylhalogeniden mit Diethylzink.

für **138** (bis 88% *ee*). Auch die Regioselektivität konnte zu Gunsten des verzweigten Produkts **138** verbessert werden (bis 97:3). Die besten Ergebnisse wurden mit dem Octahydrobinaphthol-Phosphoramidit-Liganden **L3** (siehe Abbildung 2) erhalten.

4.1.2. Kupferkatalysierte allylische Substitutionen mit Grignard-Reagentien

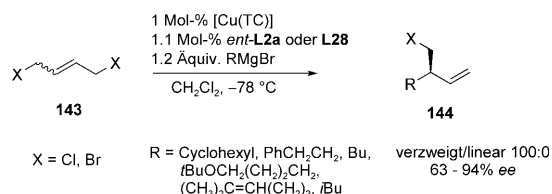
Nach ersten Untersuchungen zu Cu-katalysierten allylischen Substitutionen von Cinnamylchlorid mit Grignard-Reagentien^[262,263] wurde diese Umwandlung mit Phosphoramiditen als chiralen Liganden optimiert (Schema 48).^[264,265]



Schema 48. Cu-katalysierte allylische Alkylierung mit Grignard-Reagentien.

Dabei waren die *ortho*-Methoxysubstituenten in dem Binaphthol-Phosphoramidit-Liganden **L28** entscheidend für eine hohe Selektivität. Durch Umsetzung von Alkyl-Grignard-Reagentien mit Cinnamylchlorid **140** wurde das verzweigte allylische Substitutionsprodukt **141** mit ausgezeichneten *ee*-Werten (bis 96%) und Regioselektivitäten (verzweigt/linear = 99:1) erhalten.

Vor kurzem wurde diese Methode auch auf β -Alkyl-substituierte Cinnamylhalogenide, endocyclische Allylchloride und 1,4-Dihalogenbutene angewendet.^[266–269] Mit 1,4-Dichlorbuten **143** wurden die höchsten Selektivitäten in Gegenwart des Phosphoramidits *ent*-**L2a** (siehe Abbildung 4) erzielt, für 1,4-Dibrombuten **143** war hingegen der Ligand **L28** (siehe Schema 48) am besten geeignet (Schema 49). Alle Reaktionen verliefen mit ausgezeichneter Regioselektivität und hohen Enantioselektivitäten. Zudem erwiesen sich die chiralen Produkte **144** als vielseitige Ausgangsverbindungen für eine Reihe von Umwandlungen. Ferner wurden verschiedene Substitutionsmuster der Alkengruppe in den Aus-

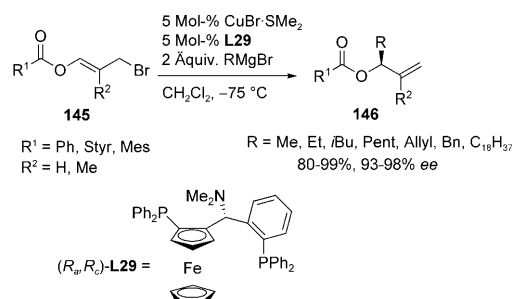


Schema 49. Cu-katalysierte allylische Alkylierung von Dihalogenbutenen.

gangsverbindungen **143** untersucht, aber diese Reaktionen verliefen mit deutlich niedrigeren Enantioselektivitäten.

Bemerkenswerte Ergebnisse lieferten Untersuchungen zum Einfluss der *E/Z*-Doppelbindungsgeometrie von difunktionellen Substraten wie den Dihalogenenbutenen **143**.^[268] Im Allgemeinen ergeben *E*-Substrate höhere Enantioselektivitäten, hingegen bleibt die Regioselektivität zugunsten des verzweigten Produkts **144** gleich. Darüber hinaus bilden die *E*- und *Z*-Isomere der Ausgangsverbindung **143** mit Cyclohexylmagnesiumbromid als Nucleophil die gleichen Enantiomere, mit Phenethylmagnesiumbromid werden sie dagegen in verschiedene Enantiomere von **144** überführt. Wie angemerkt wurde, bestimmt die oxidative Addition an das Substrat und nicht die Annäherung des Katalysators über eine der beiden π -Seiten der Alkendoppelbindung das stereochemische Ergebnis der Reaktion.

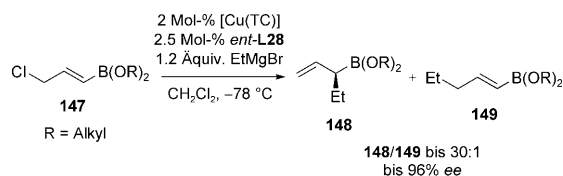
Auch bei der Cu-katalysierten allylischen Substitution der Ester-substituierten Allylbromide **145** wurden hervorragende Ergebnisse erzielt (Schema 50).^[270,271] Ein besonderes Merk-



Schema 50. Cu-katalysierte allylische Substitutionen mit Grignard-Reagentien.

mal dieser Umwandlung ist, dass trotz der vorhandenen Enolestergruppe ausschließlich verzweigte Produkte, z.B. chirale geschützte Allylester, gebildet werden. So wurden mit dem zweizähligen Ferrocenyl-Liganden **L29**^[272–274] und CuBr·SMe₂ als Katalysator die Homoallylester **146** mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten.

Eine ähnliche Methode diente zur Herstellung chiraler Allylboronatreagentien (Schema 51), die anschließend in wohl bekannten Allylierungsreaktionen von Carbonylverbindungen verwendet wurden.^[275] In Gegenwart des Phosphoramidits *ent*-**L28** (Schema 48) führte die allylische Substitution an verschiedenen Chlorallylboronaten **147** mit mittlerer bis sehr guter Regioselektivität (bis 30:1) und hoher Enantioselektivität (96% *ee*) zu den α -chiralen Allylboronaten **148**.



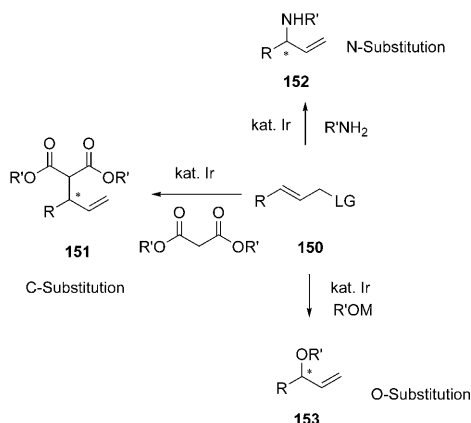
Schema 51. Cu-katalysierte Herstellung chiraler Boranreagentien.

Insgesamt hat sich die Cu-katalysierte asymmetrische allylische Substitution von harten Organometallnucleophilen in den letzten Jahren zu einer sehr nützlichen C-C-Kupplungsmethode entwickelt, die die Pd-katalysierte allylische Substitution weicher Kohlenstoffnucleophile ergänzt. Sie ermöglicht speziell die hoch enantioselektive Herstellung zahlreicher optisch aktiver Allylverbindungen, darunter Allylester und Allylborane.

4.2. Iridiumkatalysierte allylische Substitutionen

Iridiumkatalysierten Substitutionen wurde in den vergangenen Jahren große Aufmerksamkeit zuteil.^[276–279] Tatsächlich gehört die Ir-katalysierte allylische Substitution neben der Cu-katalysierten konjugierten Addition zu den bedeutendsten Reaktionen, in denen Phosphoramidit-Liganden eingesetzt werden. Da wichtige Entwicklungen auf diesem Gebiet erst kürzlich beschrieben wurden,^[280] konzentriert sich die folgende Diskussion auf das Potenzial dieser Transformationen.

Die erste Reaktion dieser Art mit Phosphoramiditen als chiralen Liganden wurde schon 1999 beschrieben, als durch Ir-katalysierte allylische Alkylierung der Allylacetate **150** (LG = OAc) mit Natriummalonaten die Produkte **151** erhalten wurden.^[281] Auch wenn von einigen Ausnahmen abgesehen damals nur niedrige Enantioselektivitäten erreicht wurden, bildete diese Umwandlung die Basis für zahlreiche wichtige Ir-katalysierte Methoden, die in den letzten Jahren entwickelt wurden. Ein wichtiges Merkmal der Ir-katalysierten allylischen Substitution ist, dass sie die Anwendung von Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Stickstoffnucleophilen ermöglicht und damit ein breites Spektrum an Allylprodukten **151–153** zugänglich macht (Schema 52).



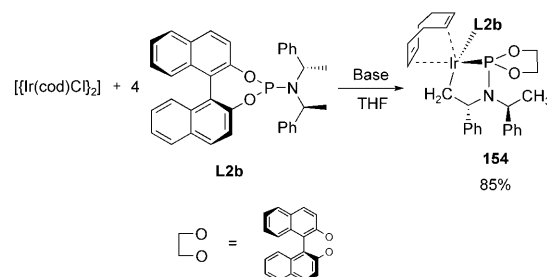
Schema 52. Ir-katalysierte allylische Substitution.

4.2.1. Mechanistische Untersuchungen

Trotz detaillierter Studien zur Ursache der Regio- und Stereoselektivität dieser Umwandlung und zum Einfluss verschiedener Phosphoramidit-Liganden^[55,282] blieben der Reaktionsmechanismus und die aktive Spezies weitgehend

unklar, und die gewünschten optisch aktiven Produkte wurden nur in Gegenwart von LiCl als Additiv erhalten.

Erst 2003 entdeckte man bei Untersuchungen der verwandten allylischen Aminierungs- und Veretherungsreaktionen,^[87,283] dass die Amineinheit des Phosphoramidit-Liganden nicht unbeteiligt ist, und legte damit den Grundstein für ein differenzierteres Katalysator-Design.^[54] Diesen Studien zufolge bildet der Phosphoramidit-Ligand (S,S,S)-**L2b** (siehe Abbildung 4) unter basischen Bedingungen aus der Iridium(I)-Vorstufe durch C-H-Aktivierung einer Methylgruppe in der Amineinheit des Phosphoramidits den Iridacyclus **154** (Schema 53). Für die spätere Forschung auf diesem

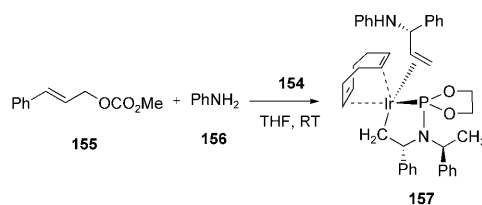


Schema 53. Cyclometallierung des Liganden **L2b**.

Gebiet ist zu beachten, dass nur das Diastereomer **L2b** auf diese Weise aktiviert wird und danach als guter Katalysator für die Ir-katalysierte allylische Substitutionsreaktion dienen kann. Bei den konjugierten Additionen (siehe Abschnitt 3) war dagegen das Isomer **L2a** der bevorzugte Ligand.

Der Iridacyclus **154** wurde isoliert und als Katalysator in der allylischen Aminierung und Veretherung verwendet, wobei im Allgemeinen gute Ausbeuten (bis 85%) und ausgezeichnete Enantioselektivitäten (94–98% *ee*) bei gleich hohen Regioselektivitäten wie zuvor erhalten wurden. Anders als bei Reaktionen mit dem in situ aus dem Phosphoramidit-Liganden und der Iridiumverbindung hergestellten Katalysator trat keine Induktionsperiode auf. Noch schnellere Katalysatorspezies wurden durch Zusatz des Komplexes $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ erhalten, der den zweiten einzähligen Phosphoramidit-Liganden am Iridacyclus **154** dekoordiniert, sodass eine freie Koordinationsstelle am Iridium entsteht.^[54]

Bei einer neueren Untersuchung zum Ruhezustand des Iridiumkatalysators für die allylische Aminierung von Cinnamylcarbonat **155** mit Anilin **156** konnte der Iridacyclus **157** isoliert und identifiziert werden (Schema 54). In dieser Ver-



Schema 54. Struktur des Ir/Phosphoramidit-Katalysators **154** im Ruhezustand.

bindung ist ein Molekül des gewünschten Produkts an das Iridium koordiniert.^[284] Darüber hinaus ließen kinetische Studien darauf schließen, dass die Anlagerung des Allylcarbonats an den Iridiumkatalysator reversibel ist.

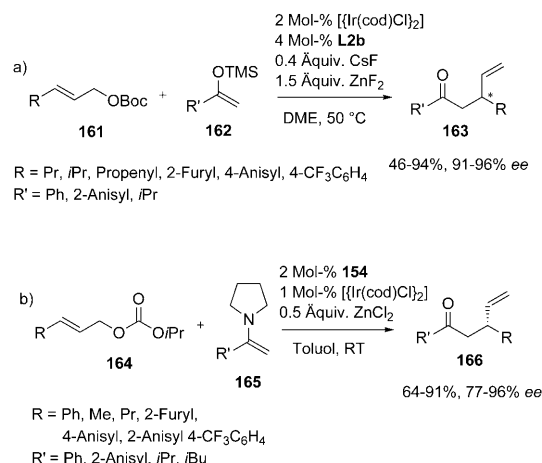
In einer weiteren Arbeit wurden an der Luft stabile Iridiumkatalysatoren aus den Iridiumkomplexen substituierter Cyclooctadiene hergestellt.^[285] Auch eine salzfreie Methode wurde entwickelt.^[286] Des Weiteren wurden Phosphoramidite mit einer Amidgruppe eingesetzt, allerdings lieferten die Katalysatoren mit diesen Liganden nicht so hohe Enantioselektivitäten wie die zuvor genannten Katalysatoren.^[287]

4.2.2. Asymmetrische allylische Alkylierungen

Die frühere Ir-katalysierte allylische Alkylierung mit Malonaten^[280,288] wurde 2004 durch Verwendung der Allylcarbonate **158** erheblich verbessert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. In Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden *ent*-**L28** (vgl. Schema 48) wurden die Substitutionsprodukte **159** normalerweise mit guten Ausbeuten, sehr guten Verhältnissen von verzweigtem zu linearem Produkt und ausgezeichneten Enantioselektivitäten erhalten (Tabelle 2, Einträge 1,2).^[86] Bemerkenswerterweise verringerten sich die Regioselektivitäten beträchtlich, wenn das Additiv LiCl weggelassen wurde. Im selben Jahr wurde über ebenfalls hervorragende Ergebnisse bei der allylischen Alkylierung von Alkyl- und Alkenyl-substituierten allylischen Carbonaten unter optimierten Bedingungen mit Tetrahydrothiophen (THT), 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]undecen (TBD) (Tabelle 2, Einträge 3,4) und CuI als Additiven berichtet.^[289] In Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L2b** (siehe Abbildung 4) wurden ausgezeichneten Ausbeuten, Regio- und Enantioselektivitäten erhalten.

Eine wichtige Erweiterung der Ir-katalysierten allylischen Substitution bedeutete später die Verwendung von Silyleno-

lethern **162** (Schema 55a) und Enaminen **165** (Schema 55b) als Nucleophile in der Reaktion mit geschützten Zimtalkoholen **161**.^[291,292] In beiden Fällen wurden die zugehörigen



Schema 55. Ir-katalysierte Allylierung von Ketoenolaten und Enaminen.

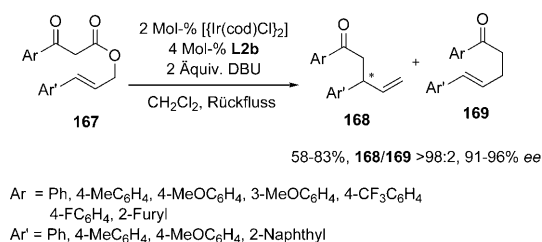
chiralen Ketone **163** mit hervorragenden Ausbeuten, Regio- und Enantioselektivitäten erhalten. Bei der Reaktion der Silylenoether **162** mit den Boc-geschützten Allylalkoholen **161** wurden die besten Ergebnisse durch Zugabe von 0.4 Äquivalenten CsF und 1.5 Äquivalenten ZnF₂ erzielt. Die Aufgabe der Additive im Katalysezyklus ist bisher noch nicht bekannt; fehlt eins von beiden, so führte das zu geringerem oder gar keinem Umsatz bei dieser katalytischen Umwandlung. Für die Umsetzung der Enamine **165** wurde der zuvor gebildete Iridacyclus **154** (siehe Schema 53) eingesetzt, der die Produkte **166** mit bis zu 91 % Ausbeute und 96 % ee lieferte.

Mit dieser Methode gelang auch die allylische Substitution von Dienylestern.^[293] Des Weiteren wurden aliphatische Nitroverbindungen als Nucleophile in Substitutionsreaktionen mit Cinnamylcarbonaten **158** verwendet.^[294]

Vor kurzem wurden Untersuchungen der verwandten Ir-katalysierten Carroll-Umlagerung beschrieben.^[295] In Gegenwart katalytischer Mengen [(Ir(cod)Cl)₂] und des Liganden **L2b** (siehe Abbildung 4) konnten eine Reihe von Allyl-β-ketocarboxylaten **167** mit mittleren Ausbeuten, aber ausgezeichneten Regio- und Enantioselektivitäten in die verzweigten Ketone **168** überführt werden (Schema 56).

Tabelle 2: Ausgewählte Beispiele für Ir-katalysierte allylische Substitutionen.

Nr.	R (in 158)	Nucleophil	L	Additive	Ausb. [%]	159/160	ee [%]	Lit.
C-Nucleophile								
1	Ph	NaHC(CO ₂ Me) ₂	<i>ent</i> - L28	LiCl	82	99:1	98	[86]
2	4-MeOC ₆ H ₄	NaHC(CO ₂ Me) ₂	<i>ent</i> - L28	LiCl	99	99:1	97	[86]
3	Ph	NaHC(CO ₂ Me) ₂	L2b	THT, TBD, CuI	88	99:1	96	[289]
4	4-MeOC ₆ H ₄	NaHC(CO ₂ Me) ₂	L2b	THT, TBD, CuI	95	99:1	97	[289]
N-Nucleophile								
5	Ph	H ₂ NPh	L2b	–	81	99:1	97	[54]
6	Ph	H ₂ NCH ₂ Ph	L2b	–	81	98:2	97	[54]
7	Ph	H ₂ NCHPh ₂	L2b	–	85	97:3	98	[54]
8	Ph	H ₂ N-C ₆ H ₄ -4Me	<i>ent</i> - L2b	DABCO	76	99:1	94	[290]
9	Ph	H ₂ N-C ₆ H ₄ -4MeO	<i>ent</i> - L2b	DABCO	91	98:2	95	[290]
10	Ph	H ₂ N-Mesityl	<i>ent</i> - L2b	DABCO	82	97:3	96	[290]
O-Nucleophile								
11	Ph	NaOPh	L2b	–	76	99:1	94	[54]
12	Ph	LiOC ₆ H ₄ -4Me	<i>ent</i> - L2b	–	91	98:2	95	[283]
13	Ph	LiOC ₆ H ₄ -4MeO	<i>ent</i> - L2b	–	88	98:2	97	[283]
14	4-MeOC ₆ H ₄	LiOPh	<i>ent</i> - L2b	–	70	97:3	86	[283]

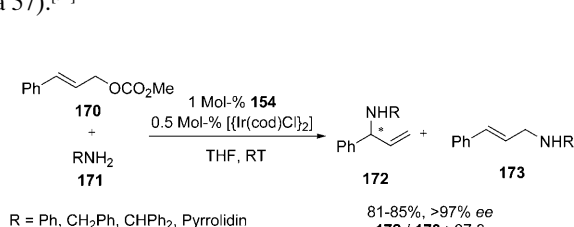


Schema 56. Ir-katalysierte asymmetrische Carroll-Umlagerung.

4.2.3. Asymmetrische allylische Aminierungen/Veretherungen

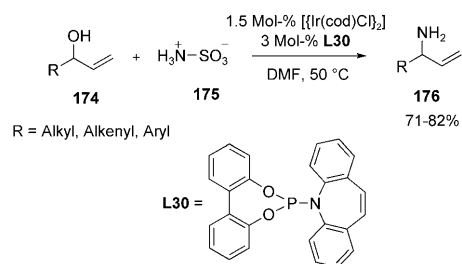
Die katalytische enantioselektive allylische Substitution mit Sauerstoff- und Stickstoffnucleophilen in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden war in den vergangenen Jahren von großem Interesse, nicht zuletzt deshalb, weil die chiralen Produkte äußerst wertvolle Synthesebausteine sind. Allylische Aminierungs- und Veretherungsreaktionen mit einer Reihe von Anilinen, Phenoxiden, Alkoxiden und Alkoholen als Nucleophilen und verschiedenen Allylcarbonaten sind Gegenstand mehrerer Arbeiten.^[290,296–301] Als Katalysatoren wurden die aus den Liganden *ent*-**L2b** und **L21** (Abbildung 4 und Schema 27) hergestellten Iridacyclen eingesetzt, die deutlich bessere Ergebnissen lieferten als die in situ gebildeten Katalysatoren. Wie aus Untersuchungen an Biphenol-Phosphoramidit-Liganden mit nur einem chiralen Substituenten an der Amineinheit hervorgeht, beruht die Stereodiskriminierung bei diesen Umwandlungen auf der zentralen Chiralität des Kohlenstoffatoms im Iridacyclus.^[56]

Die durch den vorab gebildeten Iridacyclus **154** (Schema 53) katalysierte asymmetrische allylische Aminierung des Cinnamylcarbonats **170** mit den Aminen **171** lieferte die chiralen Allylamine **172** in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneter Regio- und Enantioselektivität (Schema 57).^[54]



Schema 57. Ir-katalysierte asymmetrische allylische Aminierung.

Nachfolgend zur Verwendung von Nosylamid als Äquivalent für Ammoniak in der allylischen Aminierung^[302] wurde Sulfaminsäure **175** als billiges und vielseitiges Ammoniak-äquivalent in allylischen Aminierungen beschrieben (Schema 58).^[303] Bemerkenswert ist, dass eine Reihe von Allylalkoholen **174** direkt, d. h. ohne vorherige Umwandlung in eine Austrittsgruppe, umgesetzt werden konnte. In Gegenwart des Biphenol-Phosphoramidits **L30** wurden die verzweigten Allylamine **176** als einzige Produkte in guten Ausbeuten erhalten. In einem Fall wurde eine asymmetrische Variante beschrieben, bei der 70% ee erreicht wurden (die nach Zerreiben auf 93% ee gesteigert werden konnte). Be-



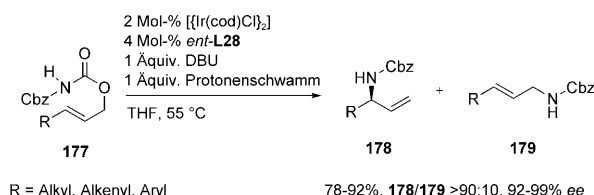
Schema 58. Ir-katalysierte direkte Aminierung von Allylalkoholen.

merkenswert ist der Einfluss der Alkeneinheit in **L30**: Bei Versuchen mit dem analogen, gesättigten Liganden sank der Umsatz signifikant, was auf eine wichtige Aufgabe des Alkens im eigentlichen Katalysesystem schließen lässt. Die direkte Bildung von ungeschützten Allylaminen ist eine vielversprechende, wertvolle Methode für die organische Synthese.

Vor kurzem wurde über die Verwendung von verschiedenen anderen Stickstoffnucleophilen berichtet.^[304,305] Beispielsweise wurden Ir-katalysierte allylische Aminierungen mit Kaliumtrifluoracetamid, den Lithiumsalzen von Di-*tert*-butylimidocarboxylat sowie Aminen mit funktionalisierten Seitenketten erfolgreich durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine direkte asymmetrische Aminierung von Allylalkoholen mit einer katalytischen Menge BPh₃ als Aktivator beschrieben.^[306] Die zugehörigen Produkte wurden mit mittleren bis ausgezeichneten Ausbeuten und hervorragenden Regio- und Enantioselektivitäten (verzweigt/linear = 97:3, 94% ee) erhalten.

In diesem Zusammenhang ist eine intramolekulare decarboxylierende allylische Amidierung^[298,307–309] auf der Basis des Iridium/Phosphoramidit-Katalysatorsystem zu erwähnen (Schema 59).^[310,311] Durch Reaktion verschiedener allylischer

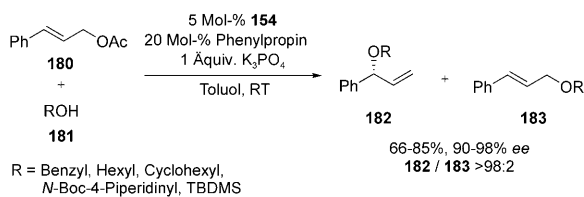


Schema 59. Ir-katalysierte allylische Amidierung.

Imidodicarbonate **177** in Gegenwart des Liganden *ent*-**L28** wurden die chiralen verzweigten N-Cbz-geschützten Allylamine **178** mit ausgezeichneten Ausbeuten, Regio- und Stereoselektivitäten erhalten (vgl. Schema 48). Das Verfahren wurde auch auf eine intermolekulare Variante angewendet,^[312] in der geschützte primäre und sekundäre Amine als Nucleophile mit Ethylallylcarbonaten zu den entsprechenden verzweigten Produkten **178** reagierten, die mit hervorragender Regio- und Enantioselektivität entstanden.

Die kürzlich entdeckte direkte Iridium/Phosphoramidit-katalysierte allylische Veretherung mit Alkoholen ist ein Durchbruch auf diesem Gebiet, denn Sauerstoffnucleophile müssen vor ihrer Verwendung in allylischen Veretherungsreaktionen normalerweise deprotoniert werden (Sche-

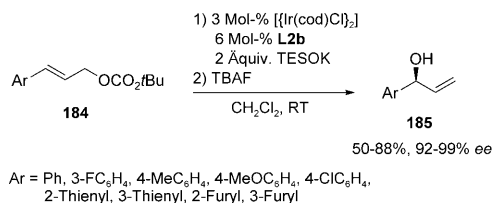
ma 60).^[297] Darüber hinaus kann die hohe Basizität von Alkoxiden zu Schwierigkeiten führen, z. B. einer Deaktivierung des Katalysators oder einer Reaktion mit den Produkten.



Schema 60. Ir-katalysierte asymmetrische allylische Veretherung.

In Gegenwart des Iridacyclus **154** (Schema 53) als Katalysator reagierte Cinnamylacetat **180** mit verschiedenen Alkoholen **181** in guten Ausbeuten (bis 85 %) und mit ausgezeichneten Regio- und Enantioselektivitäten zu den chiralen Allylethern **182**. Die Zugabe von Phenylpropin war notwendig, um die Isomerisierung der Produkte **182** zu den Enolethern zu verhindern. Diese Ergebnisse kennzeichnen ein bezüglich der Selektivität sehr vielseitiges System für die direkte allylische Veretherung mit Alkoholen, das ähnliche Stereoselektivitäten liefert wie Katalysatorsysteme auf Palladiumbasis.^[248,249,313]

Bei der Synthese von Allylalkoholen durch asymmetrische allylische Substitution ist die milde Abspaltung von Schutzgruppen ohne Racemisierung ein Kernproblem. Die erste enantioselektive Methode, die ungeschützte Allylalkohole direkt zugänglich machte, wurde 2006 beschrieben (Schema 61).^[314] Mit Kaliumtriethylsilylalkoholat (TESOK)

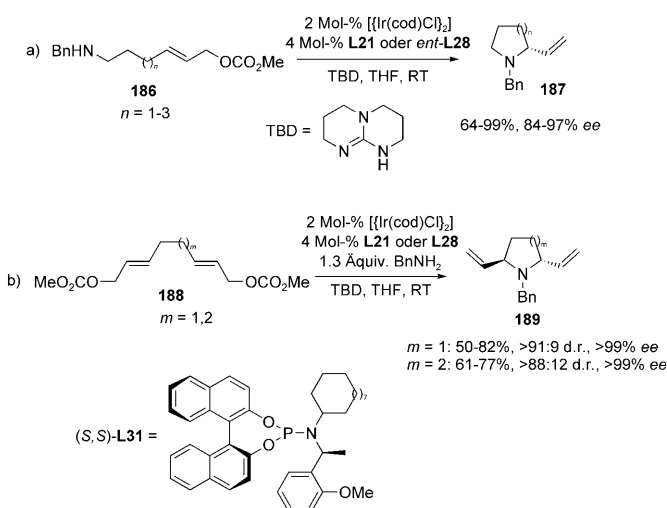


Schema 61. Ir-katalysierte direkte Synthese von Allylalkoholen.

als Nucleophil und dem Liganden **L2b** (siehe Abbildung 4) wurden die Allylalkohole **185** nach In-situ-Abspaltung der Silylether mit TBAF aus einer Vielzahl arylsubstituierter Allylcarbonate **184** mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (bis 99 % *ee*) erhalten. Die Allylalkohole **185** sind sehr wichtige chirale Synthone in der organischen Synthese.

4.2.4. Weitere Anwendungen der iridiumkatalysierten asymmetrischen allylischen Substitution

Der Anwendungsbereich der Ir-katalysierten allylischen Substitution wurde 2004 auf die Synthese von optisch aktiven Stickstoffheterocyclen ausgedehnt. So wurden durch intramolekulare asymmetrische Aminierung der Benzylamin-substituierten Allylcarbonate **186** die α -vinylsubstituierten Pyrrolidine, Piperidine und Azepane **187** synthetisiert (Schema 62a).^[315,316] In Gegenwart von 1,5,7-Triazabicyclo-

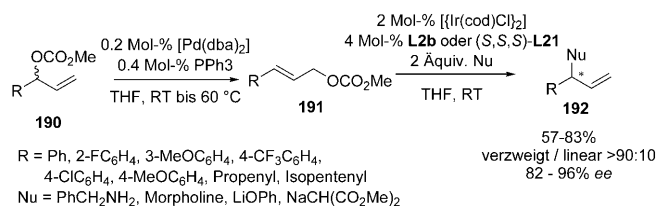


Schema 62. Ringschlussreaktionen auf der Basis der Ir-katalysierten allylischen Substitution.

[4.4.0]dec-5-en (TBD) als Base sowie der Phosphoramidit-Liganden **L21**, *ent*-**L28** (siehe Schema 27 und Schema 48) oder **L31** wurden sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten (bis 97 % *ee*) erzielt.

Diese asymmetrische Substitution wurde später auf eine zweifache, inter- und intramolekulare, allylische Aminierung angewendet.^[315] Dabei führte die Ir-katalysierte Reaktion von **188**, das zwei Allylcarbonat-Einheiten aufweist, mit Benzylamin zu den Divinylpyrrolidinen und -piperidinen **189** (Schema 62b), die mit ausgezeichneten *ee*-Werten und hohen Diastereomerenverhältnissen zugunsten der *trans*-Produkte erhalten wurden.

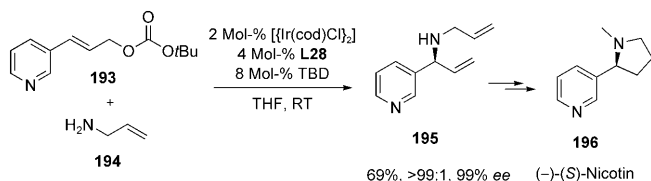
Weitere Anwendungen der Ir-katalysierten allylischen Substitution gründeten auf der Verwendung von Sulfonamidnucleophilen.^[317] Diese Methode wurde auch für eine sequenzielle Reaktionsfolge aus Isomerisierung und allylischer Substitution von Allylcarbonaten genutzt (Schema 63).^[318] Die Isomerisierung der verzweigten Allyl-



Schema 63. Sequenzielle katalytische Isomerisierung/allylische Substitution.

carbonate **190** mit einem Palladiumkatalysator lieferte die linearen Carbonate **191**, die Ausgangsverbindungen für die anschließende Ir-katalysierte asymmetrische allylische Substitution sind. Durch Umsetzung mit einer Reihe von Nucleophilen wurden die verzweigten Allylprodukte **192** mit hohen Regio- und Enantioselektivitäten erhalten, wobei Katalysatoren auf der Basis der Phosphoramidite **L2b** (Abbildung 4) und (*S,S,S*)-**L21**^[319] (Schema 27) die höchsten Selektivitäten und Ausbeuten lieferten.

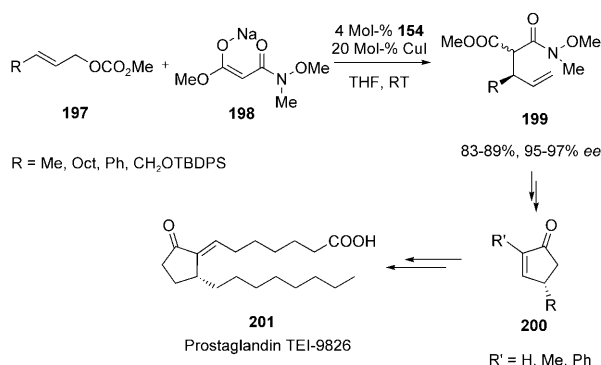
Im Schlüsselschritt einer Totalsynthese von Nicotin (**196**) wird das gewünschte chirale Amin über eine allylische Aminierung eingeführt (Schema 64).^[320] Bei dieser Synthese wurde das Allylcarbonat **193** mit Allylamin **194** und einem



Schema 64. Totalsynthese von (–)-(S)-Nicotin.

Iridium/Phosphoramidit-Katalysatorsystem umgesetzt. In Gegenwart des Liganden **L28** (Schema 48) wurde das Allylamin **195** mit mittlerer Ausbeute, aber ausgezeichneter Regio- und Stereoselektivität gebildet.

Die Anwendung der Ir-katalysierten allylischen Substitution in verschiedenen Naturstoffsynthesen, unter anderem von Verbindungen wie dem Prostaglandin **201**, zeigt den Nutzen dieser Methode.^[305,321–324] Die Umsetzung der Allylcarbonate **197** mit dem Weinreb-Amid **198** lieferte die gewünschten Produkte **199** in sehr guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten *ee*-Werten (Schema 65). Die Malonatderivate konnten anschließend in die chiralen Cyclopentenone **200** überführt werden, die als Vorstufen für die Synthese des Prostaglandins **201** dienen.



Schema 65. Synthese eines Prostaglandins mit einer allylischen Alkylierung als Schlüsselschritt.

Eine Totalsynthese von Centrolobin enthält eine Iridium/Phosphoramidit-katalysierte Veretherung als einen der Schlüsselschritte.^[325] In einer ähnlichen Anwendung entstehen durch Ir-katalysierte allylische Aminierung in Kombination mit einer Ringschlussmetathese cyclische β -Aminoalkoholderivate.^[326] Abbildung 6 zeigt eine Auswahl dieser und anderer Zielverbindungen, die durch Ir-katalysierte Substitution zugänglich sind.^[305,321,323]

Durch Ir-katalysierte allylische Substitution konnten auch chirale substituierte Indole synthetisiert werden. So war eine allylische Aminierung der wichtigste Schritt in der effizienten und enantioselektiven Synthese der verzweigten Allylamine

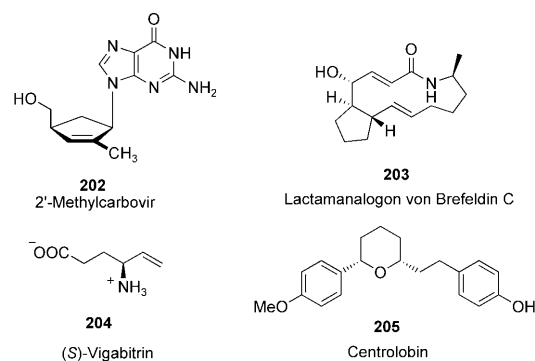
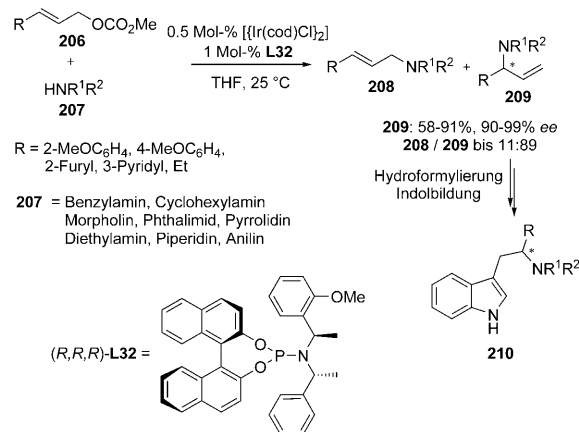


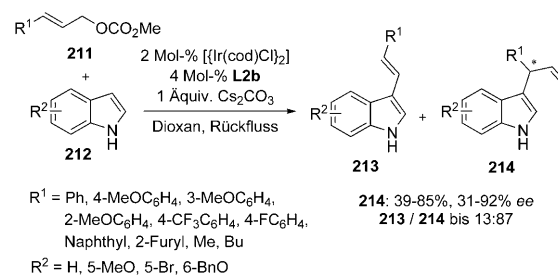
Abbildung 6. Durch Ir-katalysierte asymmetrische allylische Substitutionen erhältliche Verbindungen.

209 (Schema 66),^[327] die über eine Hydroformylierung/Fischer-Indolsynthese in die substituierten Indole **210** überführt werden konnten.



Schema 66. Synthese von substituierten chiralen Indolen.

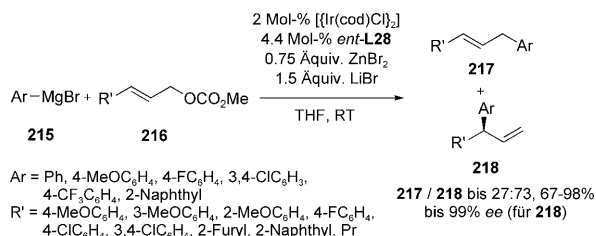
Eine verwandte, aber komplementäre Indolsynthese nutzt eine direkte allylische Friedel-Crafts-Alkylierung der Indole **212** mit einem Iridiumkomplex und dem Phosphoramidit **L2b** (siehe Abbildung 4).^[328] Die Produkte **213** und **214** wurden als Gemisch mit überwiegendem Anteil des verzweigten Produkts **214** erhalten (Schema 67). Die Ausbeuten und *ee*-Werte waren in den meisten Fällen gut.



Schema 67. Ir-katalysierte allylische Friedel-Crafts-Substitution.

4.2.5. Allylische Arylierungen

Vor kurzem gelang die Entwicklung einer Ir-katalysierten allylischen Arylierung.^[329,330] Die Methode basiert auf Diarylzinkreagentien, die in situ aus den entsprechenden Grignard-Reagentien **215** und Zinkbromid in Gegenwart von Lithiumbromid hergestellt wurden (Schema 68). Diese Diaryl-



Schema 68. Ir-katalysierte allylische Arylierung.

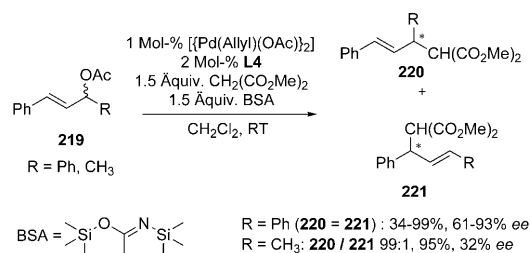
zinkverbindungen übertragen beide Arylsubstituenten auf eine Reihe von Allylcarbonaten **216**, wobei hohe Ausbeuten und in mehreren Fällen ausgezeichnete Enantioselektivitäten erreicht wurden. Allerdings konnte das Verhältnis von verzweigtem zu linearem Produkt, **218:217**, nicht zufriedenstellend gesteuert werden. Die besten Ergebnisse wurden mit dem Phosphoramidit *ent*-**L28** (vgl. Schema 48) erhalten. Diese Methode ist eine wichtige Weiterentwicklung der allylischen Substitution für die Knüpfung von C-C-Bindungen, denn es gab zuvor nur wenige Methoden zur Einführung eines Arylsubstituenten.

Die Ir-katalysierte allylische Substitution hat sich im letzten Jahrzehnt zu einer effizienten Synthesemethode entwickelt. Dabei beruhen wichtige Fortschritte in Bezug auf Ausbeuten und Enantioselektivitäten auf der Einführung von chiralen Phosphoramidit-Liganden. Diese Umwandlungen wurden mit Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffnucleophilen durchgeführt und verliefen in den meisten Fällen mit hervorragenden Regioselektivitäten. Es wurden inter- wie auch intramolekulare Varianten beschrieben, und die Reaktion fand bereits Eingang in die Synthese mehrerer Naturstoffe.

4.3. Palladiumkatalysierte allylische Substitutionen

Die Pd-katalysierte allylische Tsuji-Trost-Reaktion ist eine wohlbekannte Umwandlung, die wichtige multifunktionelle chirale Zwischenverbindungen für die organische Synthese liefert und ein Schlüsselschritt zahlreicher Totalsynthesen ist.^[144,145,248,249,251,252] In den letzten Jahren wurden diese Pd-katalysierten Reaktionen auch mit Phosphoramidit-Liganden durchgeführt. Zudem diente die Pd-katalysierte allylische Substitution als Testreaktion zur Untersuchung verschiedener einzähliger Phosphorliganden (siehe unten und Liz. [331–334]).

Eine Untersuchung zur Wirkung von Phosphoramidit-Liganden auf die Pd-katalysierte allylische Substitution von Diphenylallylacetat (**219**) mit Malonaten (Schema 69),^[335] bei



Schema 69. Pd-katalysierte allylische Substitution.

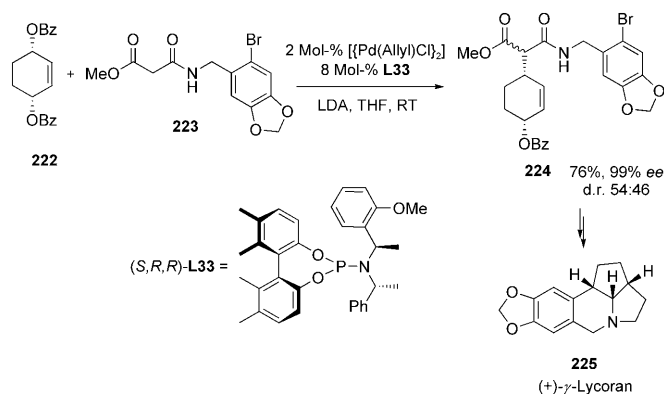
der überwiegend TADDOL-Phosphoramidite **L4** (siehe Abbildung 2) eingesetzt wurden, ließ darauf schließen, dass in der katalytisch aktiven Spezies nur ein Phosphoramidit-Ligand am Palladium koordiniert ist. Mit symmetrischen Ausgangsverbindungen **219** (R = Ph) und in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden mit sperrigen Amingruppen wurden die besten Ergebnisse in Bezug auf die Bildung der Produkte **220/221** (99 % Ausbeute, bis 93 % ee) erhalten. Substitutionen unsymmetrischer Allylacetate **219** mit verschiedenen R-Gruppen führten in den meisten Fällen mit niedrigen ee-Werten zu den Produkten **220**.

Die Wirkung anderer Phosphoramidit-Liganden auf die allylische Substitution und die verwandten allylischen Sulfonierungs- und Aminierungsreaktionen von **219** wurde ebenfalls untersucht,^[336,337] allerdings konnten keine wesentlichen Verbesserungen der zuvor beschriebenen Methode erreicht werden. Die Pd-katalysierten allylischen Substitutionen von Cyclohexenyl- und Cyclopentenylacetat mit verschiedenen Binaphthyl- und Biphenol-Phosphoramidit-Liganden **L2** und **L16** (siehe Abbildungen 4 und 5) verliefen mit nur schlechten Enantioselektivitäten.^[338]

Des Weiteren dienten D-Xylose und D-Glucosamin als Diolgerüst für zweizählige Phosphoramidit-Phosphonit-Liganden, die in der palladiumkatalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung von **219** eingesetzt wurden.^[339,340] In den meisten Fällen wurden mittlere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht, aber in einem Fall betrug die Enantioselektivität 98 % ee. Eine kürzlich beschriebene Erweiterung dieser Methode verwendet Phosphat-Phosphoramidit-Liganden, die sich von chiralen Aminoalkoholen ableiten.^[341–343]

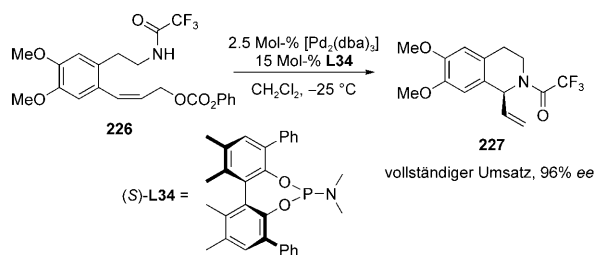
Für die in Schema 69 gezeigte Reaktion wurden Phosphoramidit-Oxazolin-Liganden eingesetzt, die aber nicht die zuvor beschriebenen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreichten.^[344] Schließlich führte die Verwendung von polymergebundenen Phosphoramiditen in dieser Reaktion zu einer deutlichen Verringerung der Enantioselektivität.^[345]

Die höchsten Enantioselektivitäten, die mit dem Phosphoramidit/Palladium-Katalysatorsystem bisher bei allylischen Substitutionen erreicht wurden, traten bei Desymmetrisierungsreaktionen von Dibenzoylcyclohexen (**222**) auf (Schema 70).^[346] Die Umsetzung mit dem Malonatderivat **223** als Kohlenstoffnucleophil und dem Phosphoramidit-Liganden **L33** führte mit ausgezeichneten ee-Werten bis 99 % zum Cyclohexen **224**, das eine wichtige Synthesestufe von γ -Lycoran **225** ist.



Scheme 70. Desymmetrisierung auf der Basis der Pd-katalysierten allylischen Substitution.

Phosphoramidite haben sich in einer intramolekularen Pd-katalysierten allylischen Aminierung als sehr vielseitig erwiesen^[347] und bieten so einen Syntheseweg zur biologisch wichtigen Klasse der Tetrahydroisochinoline **227** (Schema 71). Die Umsetzung der Allylcarbonate **226** mit



Scheme 71. Pd-katalysierte intramolekulare allylische Aminierung.

einem Katalysatorsystem aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ und dem hoch substituierten Biphenylphosphoramidit-Liganden **L34** führte mit ausgezeichnetem *ee*-Wert zum gewünschten Produkt **227**.^[348]

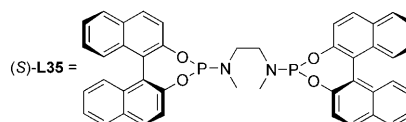
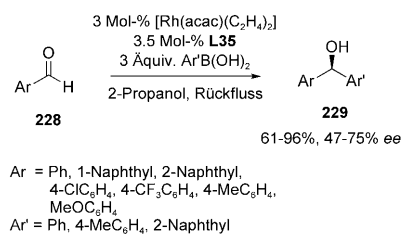
Insgesamt ist die Auswahl nützlicher Anwendungen von Phosphoramidit-Liganden auf dem Gebiet der Pd-katalysierten asymmetrischen allylischen Substitutionen bisher begrenzt, besonders im Vergleich zu dem breitem Spektrum ausgezeichneter Methoden, die mit anderen chiralen Liganden hohe Selektivitäten liefern. Akzeptable Ergebnisse wurden hauptsächlich mit symmetrischen Ausgangsverbindungen erhalten, doch auch die erreichte Stereokontrolle mit anderen Substraten ist vielversprechend.

5. Metallkatalysierte Arylierung und Addition von Nucleophilen an Aldehyde

Die Verwendung von Phosphoramidit-Liganden beschränkt sich nicht auf die zuvor beschriebenen, gut bekannten Reaktionen, und es gab vielfach Bestrebungen, diese Liganden in anderen übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Umwandlungen einzusetzen.

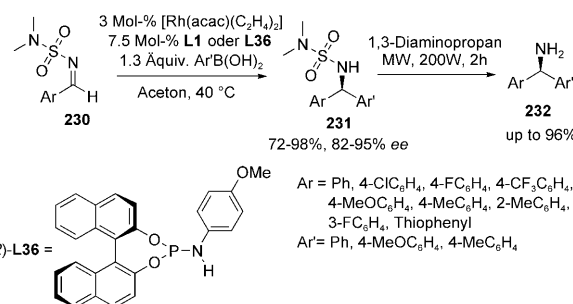
5.1. Rhodiumkatalysierte Arylierungen

Nach der Rh-katalysierten konjugierten Addition von Boronsäuren (siehe Abschnitt 3.5) wurden Untersuchungen zur Rh-katalysierten enantioselektiven 1,2-Addition von Boronsäuren an aromatische Aldehyde **228** beschrieben.^[349] Diese Reaktionen führten in Gegenwart des zweizähligen Phosphoramidit-Liganden **L35** mit bis zu 94 % Ausbeute und 75 % *ee* zu den entsprechenden chiralen Diarylalkoholen **229** (Schema 72). Die Produkte sind sehr interessante Synthone zur Herstellung von Naturstoffen und Pharmazeutika.^[350]



Scheme 72. Rh-katalysierte Arylierung von Aldehyden.

Die Erweiterung dieser Methode auf die Synthese von chiralen Diarylaminen aus den *N,N*-Dimethylsulfamoyl-geschützten Aldaminen **230** lieferte mit den Phosphoramiditen **L1** (siehe Schema 8) und dem Anilinderivat **L36** (Schema 73) die besten Ergebnisse.^[77,351] Durch automatisierte Screening-Verfahren (siehe auch Abschnitt 2) wurde der Ligand **L36** als der bevorzugte Ligand für diese Umwandlung identifiziert. Die Additionsprodukte **231** konnten mit hohen Ausbeuten und *ee*-Werten (bis 95 %) isoliert werden. Da die Abspaltung der Schutzgruppen von chiralen Aminen mit einer Racemisierung einhergeht (ein häufiges Problem bei geschützten Diarylmethylaminen), wurde eine neue mikrowellengestützte Transaminierung der *N,N*-Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe entwickelt, die mit den entsprechenden Benzhydrylaminen **232** wichtige chirale Zwischenverbindungen für die organische Synthese lieferte. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Tosyl-geschützten Iminen erhalten.^[352]



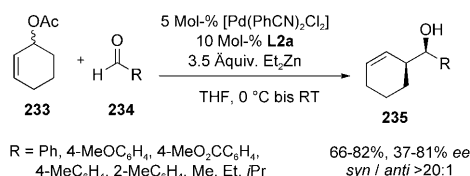
Scheme 73. Rh-katalysierte asymmetrische Arylierung von geschützten Aldaminen.

Die verwandte Rh-katalysierte Addition von Arylboronsäuren an *N*-Tosylarylimine führte in Gegenwart der Spirophosphoramidite **L11** (siehe Abbildung 2) mit mittleren Ausbeuten und wechselnden *ee*-Werten bis 84 % zu den entsprechenden geschützten Aminen.^[353] In dieser Untersuchung wurden jedoch mit Spirophosphoniten als Liganden bessere Enantioselektivitäten erzielt.

Darüber hinaus wurde das Rhodium/Phosphoramidit-Katalysatorsystem für die 1,2-Addition von Boronsäuren auch auf andere Substratklassen wie Trifluormethylketone und Isatine angewendet.^[354,355]

5.2. Allylierung und verwandte metallkatalysierte Reaktionen

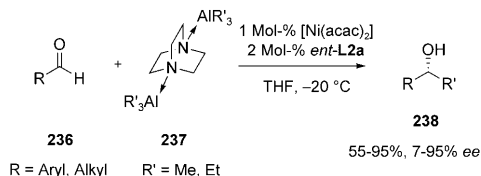
Die oben erwähnte Pd-katalysierte allylische Substitution (siehe Abschnitt 4.3) ist die Basis für eine Diethylzink-vermittelte Umpolung von Palladiumallylkomplexen.^[356–360] Hierbei wurden die Aldehyde **234** mit Cyclohexylacetat **233** und Palladiumkatalysatoren auf der Basis von Phosphoramidit-Liganden (Schema 74) umgesetzt.^[361] Die vermutlich



Schema 74. Pd-katalysierte Allylierung von Arylaldehyden.

intermediär aus dem Allylpalladiumkomplex entstehende Allylzinkverbindung wurde mit verschiedenen Aldehyden **234** abgefangen, wobei die *syn*-Homoallylalkohole **235** mit Ausbeuten bis 82 %, *ee*-Werten bis 81 % und in allen Fällen hervorragenden Diastereoselektivitäten (>20:1) gebildet wurden. Die bisher höchsten Selektivitäten lieferte der Phosphoramidit-Ligand **L2a** (siehe Abbildung 4).

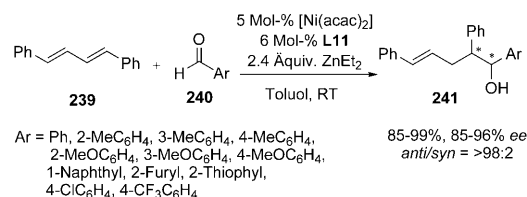
Die 1,2-Addition von Dialkylzinkreagentien an Aldehyde zu chiralen sekundären Alkoholen ist eine der am häufigsten untersuchten asymmetrischen Umwandlungen, für die zahlreiche chirale Liganden eingesetzt wurden.^[362] Eine ganz andere 1,2-Addition ist die enantioselective Alkylierung der Aldehyde **236** mit den DABCO-Trialkylaluminiumkomplexen **237** (DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.0]octan) und einem Nickel/Phosphoramidit-Katalysator (Schema 75).^[363] In Gegenwart des Liganden *ent*-**L2a** (Abbildung 4) entstanden die chiralen sekundären Alkohole **238** mit Ausbeuten bis 95 % und hohen *ee*-Werten (bis 95 %). Einige Produkte wurden auch ohne DABCO mit hohem Enantiomerenüberschuss (bis



Schema 75. Ni-katalysierte asymmetrische Synthese von sekundären Alkoholen.

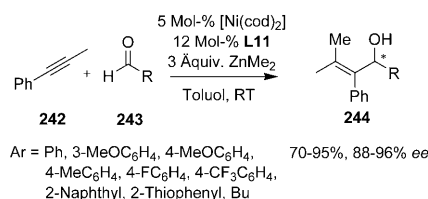
98 %) gebildet, aber bei den meisten Substraten führte der DABCO-Trialkylaluminiumkomplex zu höheren Enantioselektivitäten. Dagegen wurden bei Verwendung zweizähliger Phosphit-Phosphoramidit-Liganden in dieser Reaktion deutlich niedrigere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten.^[364]

Vor kurzem wurde eine Ni-katalysierte Addition von Dienen an Aldehyde in Gegenwart der Spirophosphoramidite **L11** (siehe Abbildung 2) beschrieben (Schema 76).^[365] Die Verknüpfung von 1,4-Diphenylbutadien (**239**) mit einer Reihe aromatischer Aldehyde **240** und Diethylzink als Reduktionsmittel führte mit ausgezeichneten Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu den *anti*-Produkten **241**.



Schema 76. Ni-katalysierte reduktive Kupplung.

Die Anwendung dieser Methode auf eine Dreikomponentenkupplung von Dimethylzink mit den inneren Alkinen **242** und den Aldehyden **243** lieferte hoch enantioselectiv die chiralen Allylalkohole **244** mit einer tetrasubstituierten Alkeneinheit (Schema 77).^[366] Auch für diese Umwandlung wurden die Phosphoramidite **L11** (siehe Abbildung 2) mit Spiroindangerüst eingesetzt.

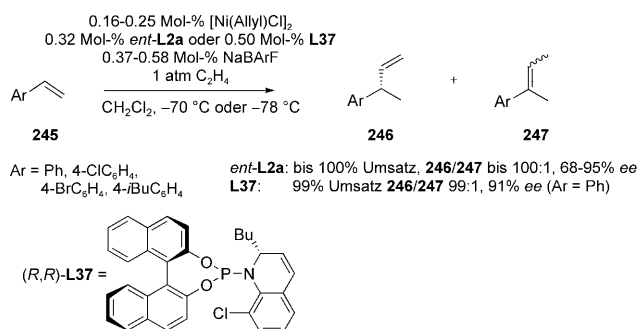


Schema 77. Ni-katalysierte reduktive Kupplung von Alkinen mit Aldehyden.

6. Hydrovinylierungen

Auf dem Gebiet der asymmetrischen Ni-katalysierten Hydrovinylierung von Styrolerivaten wurden überwiegend Phosphorliganden verwendet,^[57,367] und die Einführung einzähliger Azaphospholen-Liganden Ende der 90er Jahre brachte bemerkenswerte Fortschritte.^[368,369,440] Phosphoramidit-Liganden wurden in dieser Umwandlung allerdings erst 2002 verwendet.

Die Nickel-katalysierte Hydrovinylierung der Styrole **245** mit Ethen in Gegenwart verschiedener Phosphoramidit-Liganden lieferte die Alkene **246** und **247** (Schema 78).^[52b,370] Mit dem Phosphoramidit *ent*-**L2a** (Abbildung 4) wurden exzellente Regioselektivitäten (**246/247** bis 100:1) zugunsten des verzweigten Produkts und mittlere bis ausgezeichnete *ee*-Werte (bis 95 %) für **246** erhalten, allerdings waren die Ausbeuten oft nur mäßig. Die Hydrovinylierung von Styrol wurde auch mit Chinolin-abgeleiteten Phosphoramidit-Liganden



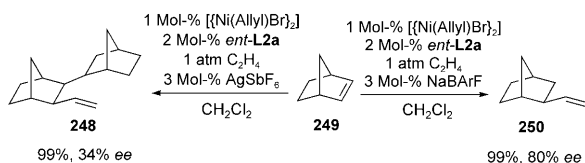
Schema 78. Ni-katalysierte Hydrovinylierungen.

untersucht, und es wurden ähnlich gute Ergebnisse erhalten.^[372] Das Phosphoramidit **L37** lieferte die besten Enantioselektivitäten. In diesem Zusammenhang wurden DFT-Studien zum Katalysezyklus und dem Ursprung der Enantioselektivität ausgeführt.^[52b] Es wurde gefunden, dass die Koordination des Nickelzentrums an einen der Phenylringe in *ent*-L2a entscheidend für die Aktivität des Nickelkatalysators ist. Dies ist ein abermaliges Beispiel für das „nicht-unschuldige“ Verhalten der Amingruppe von Phosphoramiditen in der Katalyse.

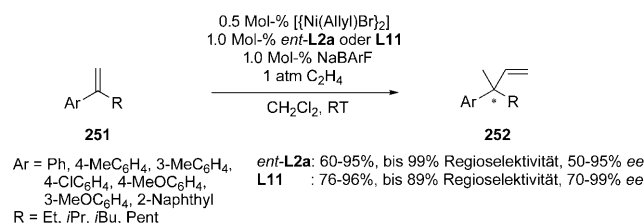
Erst kürzlich erschienen Arbeiten mit dem Ziel, die Ausbeuten und Selektivitäten bei komplizierteren Substraten, darunter substituierten Styrolen und Vorstufen für Arzneimittel wie Naproxen und Ibuprofen sowie Steroidderivate, zu verbessern.^[373,374] Hierbei konnten die leicht zu modifizierenden modularen Phosphoramidit-Liganden ihre Vielseitigkeit unter Beweis stellen. Ein breites Screening verschiedener Binaphtholgerüste und Amine führte zur Identifizierung des Phosphoramidit-Liganden (*R_a*,*S_c*)-L20 (Schema 22), der die Regio- und Enantioselektivitäten der Hydrovinylierung von Styrolen deutlich verbesserte (bis 98 % Ausbeute, 99 % *ee* für **246**).

Weiterhin wurde die Ni-katalysierte Hydrovinylierung von Norbornen **249** in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden untersucht (Schema 79).^[375,376] Das beschriebene Screening von Phosphoramidit-Liganden resultierte zwar nicht in einer höheren Enantioselektivität, dafür verlief diese spezielle katalytische Hydrovinylierung hoch selektiv und ergab je nach Additiv das einfache Hydrovinylierungsprodukt **250** oder das hydrovinylierte Norbornendimer **248**. So wurde mit AgSbF₆ als Additiv das Produkt **248** mit niedrigem *ee*-Wert erhalten, mit NaBARf dagegen entstand selektiv **250** mit bis zu 80 % *ee*. Die genaue Rolle der beiden Anionen ist bisher noch ungeklärt.

Die Ni-katalysierte Hydrovinylierung der α -Alkylstyrole **251** bietet einen enantioselektiven Zugang zu den Produkten **252** mit quartären Chiralitätszentren (Schema 80).^[377,378] Für



Schema 79. Anion-gesteuerte chemoselektive Umwandlung bei der Ni-katalysierten Hydrovinylierung von Norbornen.



Schema 80. Ni-katalysierte Hydrovinylierung von α -Alkylstyrolen.

diese Reaktion erwiesen sich der Binaphthol-Ligand *ent*-L2a (siehe Abbildung 4)^[378] oder die Spirophosphoramidit-Liganden **L11** (siehe Abbildung 2)^[377] als besonders geeignet. So verlief die Umsetzung der verzweigten α -Allylstyrole **251** mit Ethen in Gegenwart eines Katalysatorsystems aus $[\text{Ni}(\text{Allyl})\text{Br}]_2$ und *ent*-L2a mit hoher Präferenz für die Hydrovinylierungsprodukte **252**, wobei in den meisten Fällen *ee*-Werte > 90 % erreicht wurden. In Bezug auf Ausbeuten und Enantioselektivitäten waren die Spirophosphoramidit-Liganden **L11** besser geeignet, allerdings entstanden bei beiden Methoden Styrolisomere als Nebenprodukte.

Des Weiteren wurde die Ni-katalysierte Hydrovinylierung von 1,3-Dienen mit Phosphoramidit-Liganden untersucht.^[379] Eine asymmetrische Variante dieser Reaktion machte die Hydrovinylierungsprodukte zahlreicher cyclischer und acyclischer 1,3-Diene mit sehr guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten zugänglich.

Die Vielseitigkeit des Nickel/Phosphoramidit-Katalysatorsystems für Hydrovinylierungsreaktionen hat sich in den letzten Jahren bewährt. Es wurden hohe Regio- und Enantioselektivitäten erzielt, und nach den jüngsten Verbesserungen sind die Leistungen der Phosphoramidit-Methode ähnlich gut wie die anderer Katalysatorsysteme.^[367]

7. Cycloadditionen

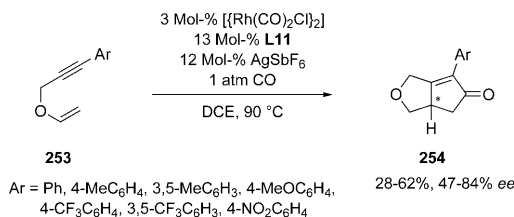
In den letzten Jahren wurden etliche Untersuchungen mit Phosphoramiditen als Liganden für metallkatalysierte Cycloadditionen beschrieben. Diese katalytische Methode macht eine Reihe cyclischer Verbindungen unterschiedlicher Größe und Struktur zugänglich, wie im Folgenden beschrieben wird.

7.1. Rutheniumkatalysierte Cyclopropanierungen

Die Verwendung von Phosphoramidit-Liganden in enantioselektiven Cyclopropanierungen wurde 2004 erstmals beschrieben.^[380,381] Ein Ruthenium-Phosphoramidit-Komplex katalysierte die Cyclopropanierung von Styrol und α -Methylstyrol mit Ethyldiazoacetat zu substituierten Cyclopropan-carbonsäuren. Allerdings waren die Ausbeuten und Enantioselektivitäten meist niedrig, und die *cis/trans*-Verhältnisse betrugen bestenfalls 61:39. Als katalytisch wirksame Spezies wurde ein Rutheniumkomplex identifiziert, in dem zusätzlich einer der Aminophenylringe des Phosphoramidit-Liganden **L2** (siehe Abbildung 4) an das Metall koordiniert ist.^[382]

7.2. Rhodiumkatalysierte [2+2+1]-Pauson-Khand-Cycloadditionen

Nachdem 2004 über eine nicht-katalytische intermolekulare [2+2+1]-Pauson-Khand-Cycloaddition mit einem Phosphoramidit-Cobalt-Komplex berichtet wurde,^[383] erschien ein Jahr später eine Arbeit über Rh-katalysierte intramolekulare [2+2+1]-Pauson-Khand-Reaktionen.^[384] Dabei wurden durch stereoselektive Ringschlussreaktion der 1,6-Enine **253** unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre in Gegenwart des Spirophosphoramidit-Liganden **L11** (siehe Abbildung 2) die bicyclischen Produkte **254** mit bis zu 84% *ee* erhalten (Schema 81).



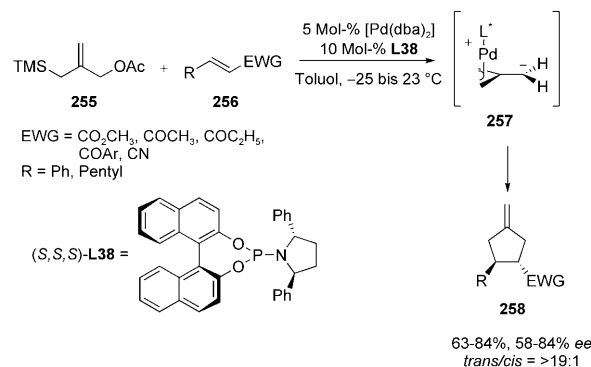
Schema 81. Rh-katalysierte [2+2+1]-Pauson-Khand-Reaktion.

7.3. Palladiumkatalysierte [3+2]-Cycloadditionen

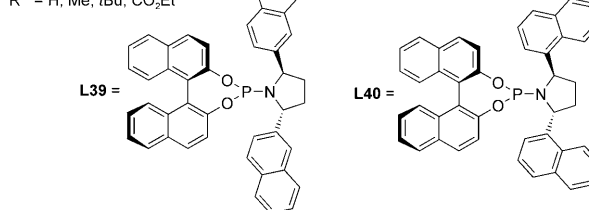
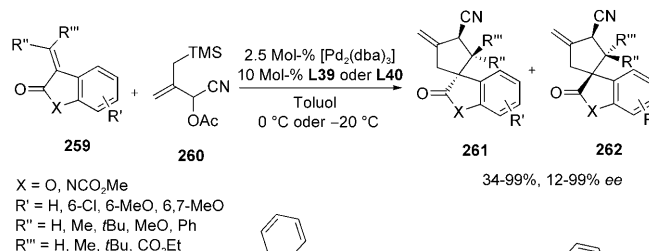
2005 wurde über eine Pd-katalysierte [3+2]-Cycloaddition berichtet, die carbocyclische Fünfringe liefert.^[385] Ein Palladium/Phosphoramidit-Katalysatorsystem erleichterte zwar die erwarteten Cycloadditionen, aber für diese Umwandlung erwiesen sich sterisch anspruchsvolle Phosphite als die Liganden der Wahl.

Die Pd-katalysierte [3+2]-Cycloaddition einer Trimethylenmethan-Einheit ist eine ausgezeichnete und äußerst nützliche Synthesemethode für carbocyclische Fünfringverbindungen, und die Entwicklung einer asymmetrischen Variante war ein naheliegendes Ziel.^[386] Vor einiger Zeit wurde eine Pd-katalysierte [3+2]-Trimethylenmethan-Cycloaddition von 3-Acetoxy-2-trimethylsilylmethylpropen (**255**) an verschiedene Michael-Akzeptoren **256** in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden beschrieben.^[387] Diese Reaktion führte mit guten Gesamtausbeuten und Enantioselektivitäten (bis 84%, 84% *ee*) zu wichtigen multifunktionellen chiralen Cyclopentanen **258**, wobei der Ligand **L38** die besten Ergebnisse lieferte (Schema 82). Die Wahl des Liganden war entscheidend, um die passende Sterik am Palladiumkatalysator zu erzeugen, die nötig ist, um bei der Outer-Sphere-Addition der Zwischenstufe **257** an das Alken^[386] distal vom koordinierenden Liganden hohe Selektivitäten zu erreichen (siehe auch Abschnitt 7.10). Ähnlich gute Ergebnisse wurden bei der Umsetzung mit Aryl- und Alkyldientetralonen als Michael-Akzeptoren sowie mit Iminen erzielt.^[388]

Mit dieser Methode konnten wichtige Zwischenstufen wie spirocyclische Oxindolcyclopentane synthetisiert werden.^[389] So lieferte die Reaktion der Oxindole **259** mit Allylacetat **260** die spirocyclischen Verbindungen **261** und **262** mit ausgezeichneten Ausbeuten und Stereoselektivitäten (bis 99% *ee*) (Schema 83). Wie im vorherigen Beispiel war auch hier die



Schema 82. Pd-katalysierte [3+2]-Trimethylenmethan-Cycloaddition.

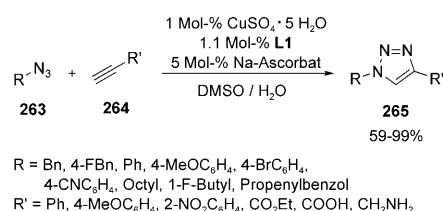


Schema 83. Pd-katalysierte [3+2]-Trimethylenmethan-Cycloaddition mit Oxindolsubstraten.

Wahl des Phosphoramidit-Liganden entscheidend: Mit dem 1-Naphthylpyrrolidin-Liganden **L40** entstand **261** als bevorzugtes Produkt, dagegen führte das 2-Naphthylderivat **L39** zum Stereoisomer **262**. Die Autoren vermuten, dass diese Selektivität auf dem unterschiedlichen sterischen Anspruch der beiden Liganden beruht, wodurch die Annäherung von **259** an den intermediären Palladiumkomplex entweder von der *re*- oder von der *si*-Seite erfolgt.

7.4. Kupferkatalysierte [3+2]-Cycloadditionen von Aziden mit Alkinen

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde die Wirkung von Phosphoramidit-Liganden auf die [3+2]-Cycloaddition von Aziden mit Alkinen^[390] untersucht (Schema 84).^[391] Bei der Umsetzung verschiedener Azide **263** mit den Alkinen **264** zu den substituierten 1,2,3-Triazolen **265** hatte das Phosphoramidit **L1** einen bemerkenswerten Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Verglichen mit Phosphanen und Phosphaten betrug die Beschleunigung mehr als das Zehnfache, womit dieser Katalysator zu den schnellsten für diese [3+2]-Cycloaddition gehört.

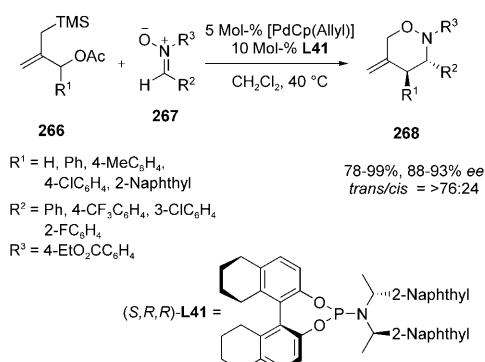


Schema 84. Cu-katalysierte [3+2]-Cycloadditionen von Aziden mit Alkinen.

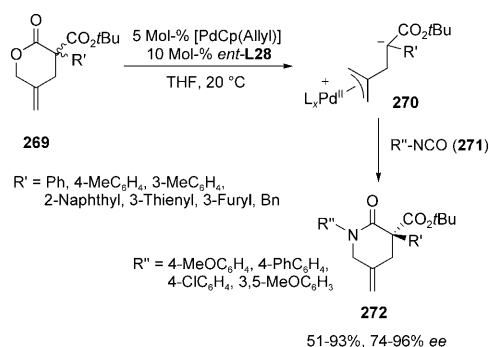
7.5. Palladiumkatalysierte [3+3]-Cycloadditionen und verwandte Reaktionen

Phosphoramidit-Liganden wurden auch bei anderen Pd-katalysierten Cycloadditionen eingesetzt. Diese Arbeiten können als Weiterentwicklungen der [3+2]-Trimethylenmethan-Cycloaddition (vgl. Abschnitt 7.3) betrachtet werden, wie die Beispiele in Schema 85 verdeutlichen. Dagegen handelt es sich bei den beiden anschließend besprochenen Umwandlungen um komplementäre Methoden. Anders als bei der Trimethylenmethanreaktion, die einen formalen C₃-Reaktionspartner liefert, wird das Kohlenstoffgerüst bei diesen Reaktionen über einen Decarboxylierungsmechanismus zu einer C₄-Einheit erweitert (Schema 86 und 87).

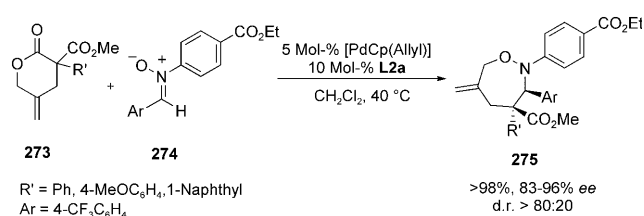
Mit einem Palladium-Allyl-Komplex und dem Octahydrobinaphthol-Phosphoramidit-Liganden **L40** als Katalysator reagierten die Trimethylenmethanvorstufen **266** mit einer Reihe aromatischer Nitrone **267** in einer asymmetrischen



Schema 85. Pd-katalysierte [3+3]-Cycloaddition.



Schema 86. Pd-katalysierte decarboxylierende Lactambildung.



Schema 87. Pd-katalysierte [4+3]-Cycloaddition.

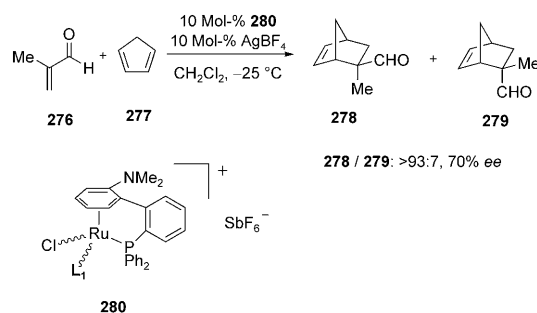
[3+3]-Cycloaddition effizient zu den chiralen sechsgliedrigen Heterocyclen **268** (Schema 85).^[392]

Eine interessante Weiterentwicklung dieser Pd-katalysierten Reaktionen ist die Umsetzung der γ -Methylen- δ -valerolactone **269** mit einem Isocyanat **271** in Gegenwart eines Palladium/Phosphoramidit-Katalysators.^[393] Der formale Austausch des Lactonsauerstoffatoms in **269** gegen ein substituiertes Stickstoffatom in **272** führt über eine Decarboxylierung zur Palladium-Allyl-Verbindung **270**, die mit den Isocyanaten unter Ringschluss zu den Lactamen **272** reagiert (Schema 86). Die besten Ergebnisse wurden mit dem Phosphoramidit *ent*-**L28** (vgl. Schema 48) erhalten.

Auf dem gleichen Konzept beruht die Umsetzung der Lactone **273** mit den aromatischen Nitronen **274**, bei der es sich um eine formale [4+3]-Cycloaddition handelt.^[394] In Gegenwart eines Palladium/Phosphoramidit-Katalysators erfolgt zunächst eine Decarboxylierung, die schließlich mit hohen Ausbeuten und *ee*-Werten zu den 1,2-Oxazepinen **275** führt (Schema 87). Bei dieser Umsetzung wurden die höchsten Selektivitäten mit dem Liganden **L2a** (siehe Abbildung 4) erzielt.

7.6. Rutheniumkatalysierte [4+2]-Diels-Alder-Cycloadditionen

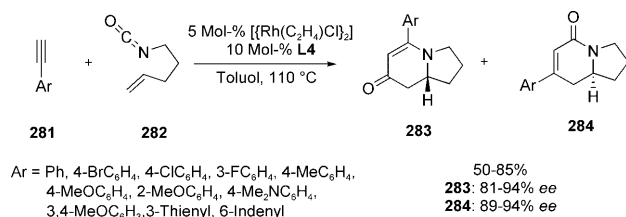
Für die [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition zwischen Methacrolein (**276**) und Cyclopentadien (**277**) erwies sich ein chiraler kationischer Ruthenium-Phosphoramidit-Komplex als geeigneter Katalysator (Schema 88).^[395] Mit einer relativ hohen Menge (10 Mol-%) des aus dem Liganden **L1** (siehe Schema 8) erhaltenen, chiralen kationischen Rutheniumkomplexes **280** wurde das Cycloadditionsprodukt **278** mit ausgezeichneter *exo/endo*-Selektivität, aber nur 70% *ee* erhalten.



Schema 88. Ru-katalysierte Diels-Alder-Reaktion.

7.7. Rhodiumkatalysierte [2+2+2]-Cycloadditionen

2006 wurde eine neue intermolekulare Rh-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition zwischen den Arylalkinen **281** und Alkenylisocyanaten **282** entdeckt (Schema 89).^[396] Die Um-

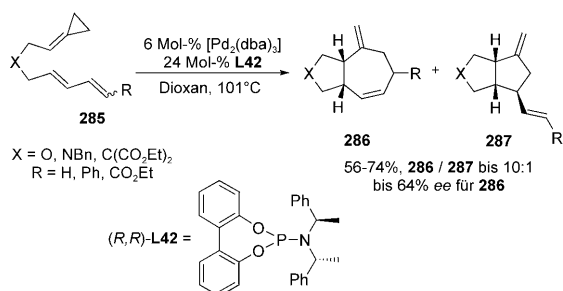


Schema 89. Rh-katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition.

setzung mit dem TADDOL-Phosphoramidit-Liganden **L4** (siehe Abbildung 2) führte mit bis zu 94% *ee* zu den stickstoffverbrückten bicyclischen Enonen **283** und **284**. Das Hauptprodukt **283** konnte bei der Umsetzung mit Donor-substituierten Arylalkinen **281** als einziges Produkt erhalten werden. Diese Methode wurde kürzlich auch auf geminal disubstituierte Alkene angewendet und eignet sich dadurch zur Bildung quartärer Chiralitätszentren.^[397] Außerdem konnten anstelle von Isocyanaten auch Carbodiimide eingesetzt werden.^[398]

7.8. Palladiumkatalysierte [4+3]-Cycloadditionen

Die Entwicklung einer katalytischen asymmetrischen Synthese von Cycloheptanverbindungen war das Ziel einer Studie zur Pd-katalysierten intramolekularen [4+3]-Cycloaddition von Alkylidencyclopropanen mit Dienen.^[399] Die Umsetzung der Substrate **285** mit einem Katalysatorsystem aus Palladium und dem Biphenol-Phosphoramidit-Liganden **L42** lieferte die entsprechenden bicyclischen Produkte **286** mit mittleren bis guten Chemoselektivitäten und Ausbeuten (Schema 90). Allerdings war die Enantioselektivität in den meisten Fällen nur moderat (bis 64% *ee*).

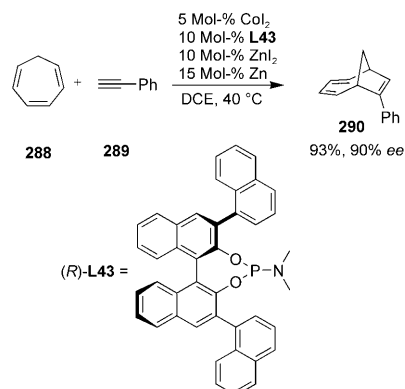


Schema 90. Pd-katalysierte intramolekulare [4+3]-Cycloaddition.

7.9. Cobaltkatalysierte [6+2]-Cycloadditionen

Eine enantioselektive Cobalt-katalysierte [6+2]-Cycloaddition von Cycloheptatrien **288** mit Phenylacetylen **289** ist

ebenfalls bekannt (Schema 91).^[400,401] Mit dem Phosphoramidit-Liganden **L43**, der durch ein umfangreiches Liganden-Screening identifiziert wurde, wurde das Cycloadditionsprodukt **290** in ausgezeichneter Ausbeute und mit hohem *ee*-Wert erhalten.

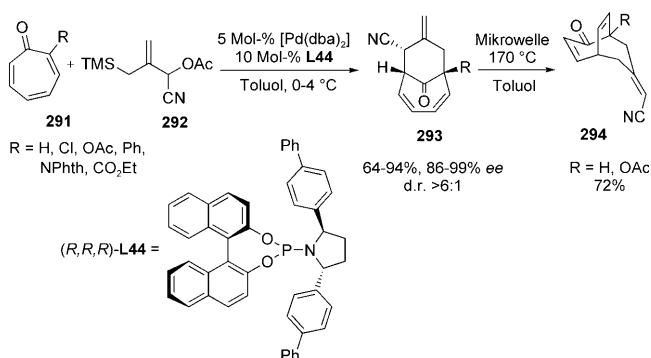


Schema 91. Co-katalysierte [6+2]-Cycloaddition.

7.10. Palladium-katalysierte [6+3]-Cycloadditionen

Vor kurzem wurde über Studien zu einer neuen [6+3]-Trimethylenmethan-Cycloaddition mit Troponen berichtet (vgl. auch Abschnitt 7.3).^[402] Die Pd-katalysierte Cycloaddition von **291** mit dem Donor **292** verlief in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L44** mit ausgezeichneten Diastereo- und Enantioselektivitäten und guten Ausbeuten zum Bicyclo[4.3.1]decadien **293** (Schema 92). Da die Produkte **293** durch mikrowellengestützte Cope-Umlagerung in die Bicyclo[3.3.2]decadiene **294** überführt werden konnten, ist diese Methode zum Aufbau komplizierter Kohlenstoffgerüste vielseitig einsetzbar. Bei der Entwicklung von Umsetzungen mit Trimethylenmethan^[388,389,402] hat sich gezeigt, dass Phosphoramidite mit chiralen Pyrrolidinsubstituenten in Bezug auf Ausbeuten und Enantioselektivitäten bessere Ergebnisse liefern als die „klassischen“ Phosphoramidite mit chiralen sekundären Aminen wie **L2** (siehe Abbildung 4).

Die zuvor besprochenen enantioselektiven Umwandlungen lassen klar erkennen, dass chirale Phosphoramidit-Liganden bei einer Reihe von Übergangsmetallkatalysierten



Schema 92. Pd-katalysierte [6+3]-Trimethylenmethan-Cycloaddition.

Cycloadditionen zu ausgezeichneten Ergebnissen führen. Die meisten dieser Umwandlungen nutzen Palladium- und Rhodium-Phosphoramidit-Katalysatoren und lieferten bisher sehr vielversprechende Resultate, die als Grundlage für die katalytische asymmetrische Synthese zahlreicher chiraler cyclischer Verbindungen dienen.

8. Hydroborierungs-/Hydrosilylierungsreaktionen

Übergangsmetallkatalysierte Additionen an Alkene gehören zu den wirksamsten Synthesemethoden,^[403] und in den letzten Jahren wurden mehrere dieser Reaktionen erfolgreich mit einzähnigen Phosphoramidit-Liganden durchgeführt.

8.1. Rhodiumkatalysierte Hydroborierungen

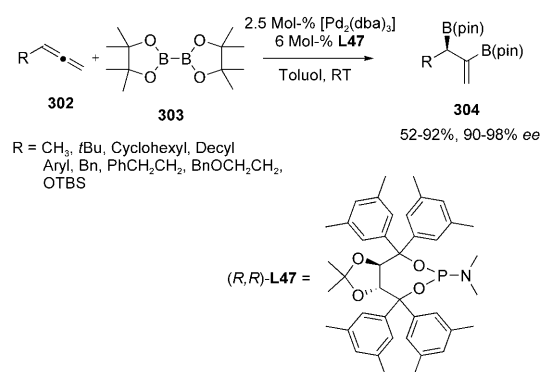
Die Rh-katalysierte Hydroborierung ist eine sehr vielseitige Methode zur enantioselektiven Funktionalisierung von Alkenen.^[404–407] Durch eine Rhodium/Phosphoramidit-katalysierte Hydroborierung der *para*-substituierten Styrole **295** mit Pinacolboran und dem TADDOL-Phosphoramidit-Liganden **L45**, der eine sterisch anspruchsvolle Aminogruppe trägt, und nachfolgende Oxidation wurden die entsprechenden Benzylalkohole **297** mit ausgezeichneten Ausbeuten (bis 96 %) und *ee*-Werten (96 %) erhalten (Schema 93a).^[408] Zwar wurden nur mittlere bis gute Regioselektivitäten (**297/298**) erreicht, aber die erzielten *ee*-Werte gehören im Vergleich zu früher untersuchten Katalysatorsystemen^[404] zu den höchsten. Die Methode wurde kürzlich auf die Hydroborierung von β,γ -ungesättigten Amiden angewendet und bietet damit einen Zugang zu den chiralen β -Hydroxyamiden **301**.^[409] Bei niedrigen Katalysatorbeladungen und mit dem Phosphoramidit **L46** wurden die Produkte in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (bis 99 % *ee*) erhalten (Schema 93b). Interessanterweise wirkte sich die Geometrie

des Alkens in der Ausgangsverbindung **299** nicht auf die Selektivität aus.

Eine ähnliche Ir-katalysierte Hydroborierung von *meso*-bicyclischen Hydrazinen (vgl. Schema 41) mit den Biphenyl-Phosphoramidit-Liganden **L16** (siehe Abbildung 5) lieferte die zugehörigen Alkohole mit mittleren Ausbeuten und *ee*-Werten.^[410]

8.2. Palladiumkatalysierte Diborierung von Allenen

Eine Pd-katalysierte asymmetrische Diborierung der prochiralen Allenen **302** mit dem Pinacolborandimer **303** führte in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden mit ausgezeichneter Stereokontrolle (bis 98 % *ee*) zu den zweifach Bor-substituierten Verbindungen **304** (Schema 94).^[411,412] Hierbei war das von TADDOL abgeleitete Phosphoramidit **L47** der am besten geeignete Ligand.



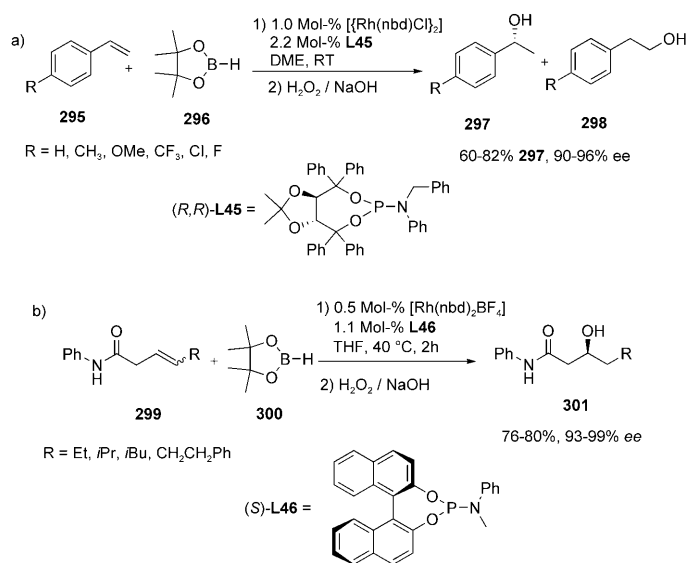
Schema 94. Pd-katalysierte Diborierung von Allenen.

Die chiralen Borprodukte **304** können leicht in eine Reihe präparativ nützlicher Zwischenverbindungen, z.B. chirale *syn*-1,2-Diole, Aldolprodukte und β -Aminoketone, überführt werden.^[413–415]

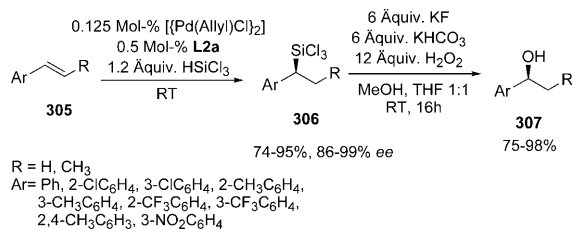
Das in Schema 94 gezeigte Katalysatorsystem wurde auch in einer asymmetrischen Silaborierung von Allenen verwendet.^[416] In diesem Fall ergaben jedoch einzähnige Phosphanliganden höhere Enantioselektivitäten als Phosphoramidite.

8.3. Palladiumkatalysierte Hydrosilylierungen

Im Anschluss an frühere Berichte über die Pd-katalysierte asymmetrische Hydrosilylierung^[417,418] wurde ein Palladium/Phosphoramidit-Katalysator für diese Umwandlungen der Styrolerivate **305** beschrieben (Schema 95).^[419] Bei bemerkenswert niedriger Katalysatorbeladung von 0.125 Mol-% $[\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}]_2$ und 0.5 Mol-% Phosphoramidit-Ligand **L2a** (siehe Abbildung 4) entstanden die Hydrosilylierungsprodukte **306** mit guten bis ausgezeichneten chemischen Ausbeuten (bis 95 %) und Enantiomerenüberschüssen bis 99 %. In Bezug auf die Enantioselektivität sind dies die besten Resultate für diese Substratklasse. Außerdem ließen sich die Produkte **306** durch nachfolgende Oxidation leicht und effi-



Schema 93. Rh-katalysierte Hydroborierung von Styrolerivaten.



Schema 95. Pd-katalysierte Hydrosilylierung von Styrolen.

zient unter Erhaltung der Konfiguration in die entsprechenden Benzylalkohole **307** überführen.

Die Ausbeuten dieser Hydrosilylierung konnten durch Verwendung der Spirobiindan-Phosphoramidite **L11** (siehe Abbildung 2) noch verbessert werden.^[420]

8.4. Platinkatalysierte Silaborierung von 1,3-Dienen

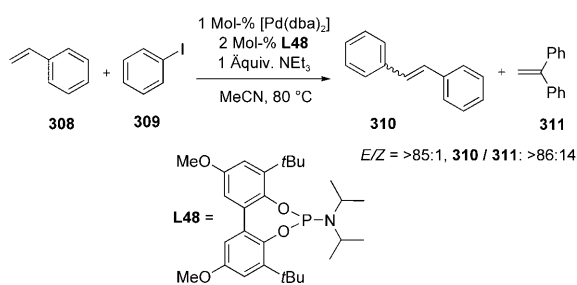
Binaphthol-Phosphoramidite wurden auch in der Platin-katalysierten Silicium-Bor-Additionsreaktion von Diphenylsilylpinacolboran an 1,3-Cyclohexadien eingesetzt. Diese interessante Umwandlung führt zu den entsprechenden disubstituierten Cyclohexenen, allerdings sind die Ausbeuten und Enantioselektivitäten bisher nur mäßig.^[421,422]

9. Kreuzkupplungen

Metallkatalysierte Kreuzkupplungen gehören zu den wichtigsten Synthesemethoden für die C-C-Verknüpfung.^[423,424] Insbesondere Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen haben das Bild vieler organischer Synthesen in den vergangenen Jahrzehnten gewandelt und wesentlich zur Erweiterung der in der Synthesechemie verfügbaren Methoden beigetragen.^[423–427] Schon bald nach Erscheinen der ersten Berichte über einzähnige Phosphoramidite wurden diese Liganden auch in Kreuzkupplungen verwendet.

9.1. Palladiumkatalysierte Heck-Reaktionen

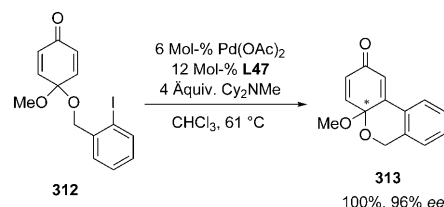
1999 wurde die Verwendung von mehreren achiralen einzähnigen Phosphorliganden in der Arylierung von Styrol **308** mit Iodbenzol **309** beschrieben (Schema 96).^[428] Die Reaktionen führten mit ausgezeichneter *E/Z*-Selektivität, aber



Schema 96. Pd-katalysierte Arylierung von Styrol.

schlechten chemischen Ausbeuten zu Stilben **310** und dem Nebenprodukt 1,1-Diphenylethen **311**, wobei der sterisch gehinderte Biphenol-Phosphoramidit-Ligand **L48** die besten Resultate lieferte. Die Verwendung einzähniger Phosphoramidite repräsentiert die erste Anwendung von Liganden mit leicht einstellbaren elektronischen und sterischen Parametern in Reaktionen dieses Typs.^[426]

Die erste asymmetrische Heck-Reaktion mit Phosphoramidit-Liganden wurde 2002 beschrieben (Schema 97).^[429] In

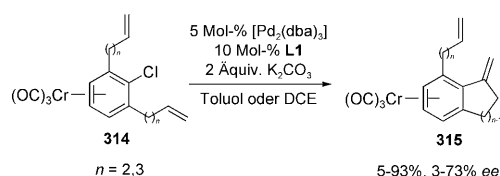


Schema 97. Pd-katalysierte asymmetrische Heck-Reaktion.

einer formalen Desymmetrisierungs-Heck-Ringschlussreaktion reagierte das prochirale Cyclohexadienonderivat **312** mit dem TADDOL-Phosphoramidit-Liganden **L47** (siehe Schema 94) zu dem heterocyclischen Produkt **313**, das mit hervorragender Ausbeute und Enantioselektivität (96% *ee*) erhalten wurde.

Da diese Reaktion auch die Synthese von Fünfringen ermöglicht und verschiedene Substituenten am aromatischen Ring toleriert, wurde ihr Anwendungsbereich beträchtlich erweitert.^[430] Die entsprechenden Produkte wurden im Allgemeinen mit sehr guten Ausbeuten und hohen *ee*-Werten (bis 92%) isoliert.

Das Palladium/Phosphoramidit-Katalysatorsystem für asymmetrische Heck-Reaktionen wurde auch in der enantioselektiven Synthese der planar-chiralen Chrom(aren)-Komplexe **315** verwendet (Schema 98).^[431] Eine intramole-

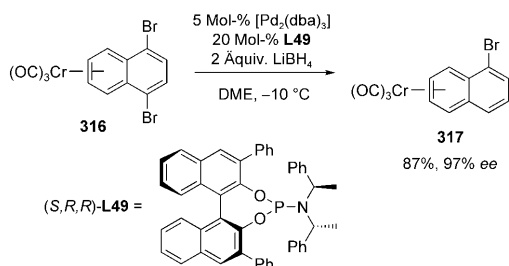


Schema 98. Asymmetrische Synthese planar-chiraler Cr-Komplexe durch Heck-Reaktion.

kulare Heck-Reaktion in Gegenwart des Phosphoramidit-Liganden **L1** (siehe Schema 8) führte zur Desymmetrisierung der Chrom-kordinierten bis-*ortho*-substituierten Chlorbenzolderivate **314** und lieferte die Indan-Chromkomplexe **315** mit Ausbeuten bis 93%; der höchste *ee*-Wert (73%) wurde bisher aber nur einmal erhalten.

Eine ausgezeichnete alternative Herstellungsmethode für chirale Chromkomplexe ist die Pd-katalysierte enantioselektive partielle Hydrogenolyse der Dibromnaphthalin-Chromkomplexe **316** mit dem 3,3'-Diphenyl-substituierten Phos-

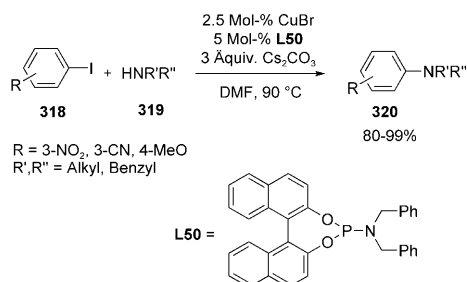
phoramidit-Liganden **L49**, die mit ausgezeichnetem *ee*-Wert (97 %) zu dem reduzierten Monobromnaphthalin-Chromkomplex **317** führt (Schema 99).^[432]



Schema 99. Pd-katalysierte Desymmetrisierung von Cr-Komplexen.

9.2. Kupferkatalysierte N-Arylierung und verwandte Reaktionen

Für die Cu-katalysierte Arylierung von Arylhalogeniden **318** mit einer Reihe cyclischer und acyclischer Amine **319** wurden ebenfalls Phosphoramidit-Liganden eingesetzt (Schema 100).^[433] Mit dem racemischen Biphenol-Phosphor-



Schema 100. Cu-katalysierte Arylierung von Aminen.

amidit **L50** als Liganden wurden die Verknüpfungsprodukte **320** in sehr guten Ausbeuten erhalten.

Mit dieser Methode wurden auch verschiedene Aryliodide, Brompyridine und 5-Brompyrimidine mit Alkylaminen, Arylaminen und N-Heterocyclen verknüpft.^[434] Die Kupplung von Heterocyclen erforderte jedoch höhere Mengen CuBr und des Phosphoramidit-Liganden **L50**, um gute Produktausbeuten zu erhalten.

Des Weiteren wurde eine Palladium/Phosphoramidit-katalysierte Suzuki-Kupplung von substituierten Brombenzolen mit Phenylboronsäure entwickelt.^[435] Die Kupplungsprodukte wurden mit ausgezeichneten Ausbeuten isoliert, wobei schon eine bemerkenswert niedrige Katalysatormenge von 0.05 Mol-% Palladium und 0.1 Mol-% Phosphoramidit-Ligand für einen hohen Umsatz der meisten Substrate genügte.

Bezüglich der Katalysatorbeladung und der Ausbeuten gehören die beiden vorstehend genannten Kupplungsreaktionen mit Phosphoramidit-Liganden zu den modernsten Systemen.^[436-438]

Die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der Kreuzkupplungen zeigen, dass für diese Umwandlungen einzählige Phosphoramidit-Liganden verwendet werden können, wie an

zahlreichen katalytischen Umwandlungen deutlich wird. Diese Liganden können wegen ihrer modularen Struktur passgenau für viele Reaktionen sein und sollten nach Möglichkeit ein breites Spektrum von Substratklassen akzeptieren. Auch wenn es Beispiele für gelungene asymmetrische Reaktionen gibt, ist die Verwendung von Phosphoramiditen als Liganden in asymmetrischen Kreuzkupplungen bisher begrenzt.

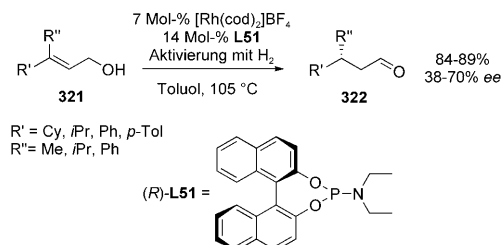
10. Weitere Reaktionen

10.1. Nickelkatalysierte Cycloisomerisierung von Diethyldiallylmalonat

Eine Nickel-katalysierte Cycloisomerisierung von Diethyldiallylmalonat in Gegenwart von Phosphoramidit-Liganden führte zur Bildung von chiralen Cyclopentanen.^[439] Allerdings lieferten die Phosphoramidite nur niedrige Enantioselektivitäten bis 48 % *ee* und können bisher nicht mit den früher eingeführten Azaphospholen-Liganden konkurrieren, die mit viel höherer Enantioselektivität (bis 80 % *ee*) zu den Produkten führen.^[370]

10.2. Rhodiumkatalysierte Isomerisierung von Allylalkoholen

Ein Rhodium/Phosphoramidit-Katalysatorsystem ermöglichte die enantioselektive Isomerisierung der Allylalkohole **321**^[15,441,442] zu den chiralen Aldehyden **322** (Schema 101).^[443]



Schema 101. Rh-katalysierte Isomerisierung von Allylalkoholen.

Mit dem Phosphoramidit-Liganden **L51** wurden die Aldehyde **322** in hohen Ausbeuten und mit mittleren *ee*-Werten (bis 70 %) isoliert. Bei dieser Isomerisierungsreaktion muss der Katalysator zuvor durch Rühren unter einer H₂-Atmosphäre aktiviert werden, allerdings ist die genaue Art der Aktivierung bisher noch nicht bekannt.

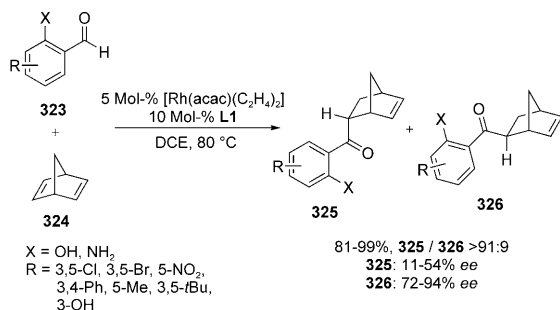
10.3. Rhodiumkatalysierte Hydroformylierungen

Hydroformylierungen mit Phosphoramidit-Liganden hatten bisher nur sehr begrenzten Erfolg. In Anlehnung an frühere Studien zur nicht-asymmetrischen Hydroformylierung mit Phosphoramiditliganden^[443] wurde für die Hydroformylierung von Allylcyanid ein Rhodium/Phosphoramidit-

Katalysatorsystem verwendet.^[444] Die Reaktion lieferte jedoch keine zufriedenstellenden Resultate, da nur mittlere Ausbeuten und Regioselektivitäten sowie niedrige Enantioselectivitäten erreicht wurden. Zum selben Ergebnis kommt eine Untersuchung von Indol-substituierten Phosphoramidit-Liganden, die in der gleichen Reaktion eingesetzt wurden.^[445]

10.4. Rhodiumkatalysierte Hydroacylierungen

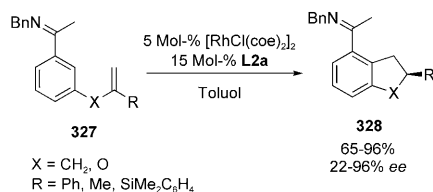
Bei einer Rh-katalysierten Hydroacylierung mit einem Katalysatorsystem aus Rhodium(I) und dem Phosphoramidit **L1** wurden die Salicylaldehyde **323** mit Norbornadien **324** zu den entsprechenden Ketonen **325/326** umgesetzt (Schema 102).^[446] Die Produkte wurden in hohen Ausbeuten isoliert, aber die Enantioselectivität für die Bildung des *endo*-Produkts **325** war niedrig. Bemerkenswerterweise entstand das als Nebenprodukt gebildete *exo*-Diastereomer **326** mit wesentlich höherer Enantioselectivität.



Schema 102. Rh-katalysierte Hydroacylierung von Norbornadien.

10.5. Rhodiumkatalysierte C-H-Aktivierungen

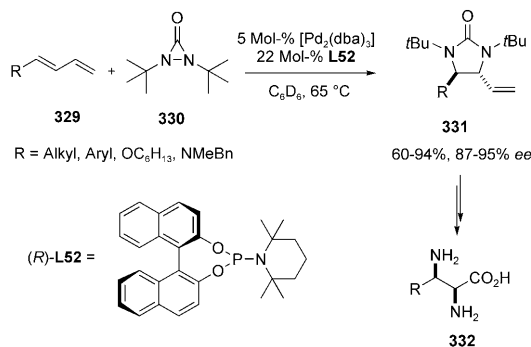
Die übergangsmetallkatalysierte Aktivierung von C-H-Bindungen ist derzeit hochinteressant.^[447–452] Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang eine Rhodium/Phosphoramidit-katalysierte Cyclisierung der aromatischen Imine **327** (Schema 103).^[453,454] Durch Aktivierung der aromatischen C-H-Bindung mithilfe einer Imineinheit als *ortho*-dirigierender Gruppe und nachfolgende Cyclisierung wurden die Indan- und Dihydrobenzofuranverbindungen **328** erhalten, die bei Verwendung des Phosphoramidit-Liganden **L2a** (siehe Abbildung 4) in den meisten Fällen mit sehr guten Ausbeuten (bis 96 %) und Enantioselectivitäten (bis 96 % ee) anfielen.



Schema 103. Rh-katalysierte Cyclisierung von aromatischen Iminen.

10.6. Palladiumkatalysierte Diaminierung von Dienen

Nachfolgend zur Entwicklung einer Pd-katalysierten Diaminierungsmethode für Diene^[455] wurde eine asymmetrische Variante mit verschiedenen Phosphorliganden beschrieben.^[456] Die besten Ergebnisse bezüglich der Enantioselectivität wurden mit dem Binaphthol-Phosphoramidit **L52** erhalten. So führte die Umsetzung mehrerer Diene **329** mit Di-*tert*-butylaziridinon (**330**) mit meist hohen Ausbeuten und *ee*-Werten zu den chiralen Imidazolidinonen **331** (Schema 104).

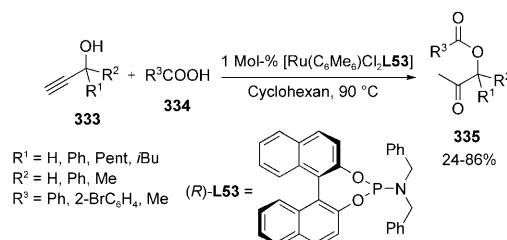


Schema 104. Pd-katalysierte asymmetrische Diaminierung von Dienen.

Diese konnten anschließend in wenigen Stufen in die chiralen 2,3-Diaminosäuren **332** überführt werden. Die Methode wurde kürzlich auch auf die Diaminierung von terminalen nichtkonjugierten Alkenen angewendet.^[457]

10.7. Rutheniumkatalysierte Bildung von Ketoestern

Für die vor kurzem beschriebene Umwandlung der Propargylalkohole **333** in die Ketoester **335** wurden luft- und feuchtigkeitsstabile Hexamethylbenzol-Ruthenium-Phosphoramidit-Halbsandwichkomplexe eingesetzt.^[458] Die aus dem Dibenzylaminphosphoramidit **L53** erhaltenen Komplexe lieferten die Produkte **335** mit Ausbeuten bis 86 % (Schema 105). Bei dieser Reaktion entsteht zwar kein neues Chiralitätszentrum, es wurde aber nachgewiesen, dass die Reaktion unter vollständiger Erhaltung der Konfiguration an der Propargylposition verläuft.

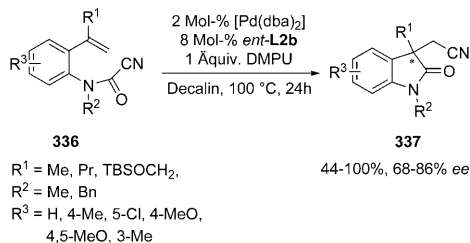


Schema 105. Ru-katalysierte Bildung von Ketoestern.

10.8. Palladiumkatalysierte Cyanoamidierung

Erst kürzlich wurde eine auf Phosphoramiditen basierende Methode für die katalytische asymmetrische Synthese biologisch relevanter Oxindole beschrieben.^[459] Das Cyano-

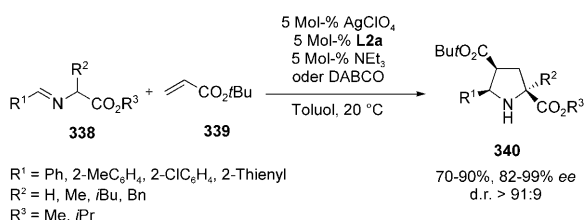
formamid **336** reagierte in Gegenwart von einem Äquivalent DMPU (Dimethyltetrahydropyrimidinon) und einem Palladium/Phosphoramidit-Katalysatorsystem unter intramolekularer Cyanoamidierung und mit *ee*-Werten bis 86% zu den substituierten chiralen Oxindolen **337** (Schema 106). Die bisher höchsten Selektivitäten wurden mit dem Phosphoramidit *ent*-**L2b** (siehe Abbildung 4) erhalten.



Schema 106. Pd-katalysierte asymmetrische Cyanoamidierung.

10.9. Silberkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Azomethinylid und Alkenen

Die erste erfolgreiche Anwendung eines Phosphoramidit-Silberkomplexes wurde ebenfalls erst kürzlich beschrieben.^[460] Dabei wurden durch silberkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition der arylsubstituierten Iminoglycinate **338** mit aktivierten Alkenen wie *tert*-Butylacrylat (**339**)^[461] die Pro-linderivate **340** erhalten. Das Phosphoramidit **L2a** lieferte eine Reihe von Pyrrolidinen **340** mit mehreren Chiralitätszentren mit zumeist guten Ausbeuten und ausgezeichneten Stereoselektivitäten (Schema 107).

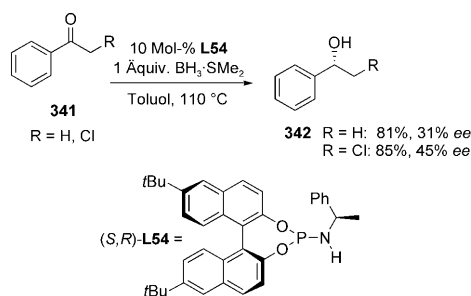


Schema 107. Ag-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition.

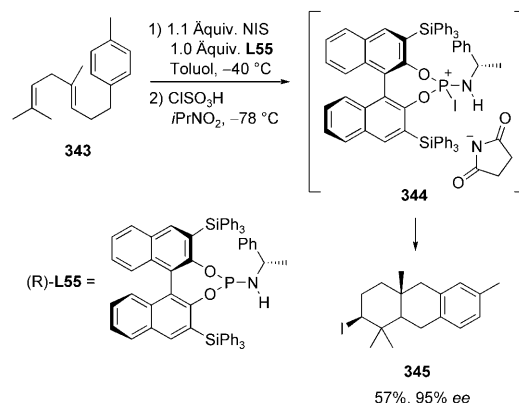
11. Phosphoramidite als chirale Aktivatoren

Bei der asymmetrischen Reduktion der Acetophenone **341** mit Boran wurde das Phosphoramidit **L54** als chiraler Aktivator verwendet (Schema 108),^[462] wobei aber nur mittlere Enantioselektivitäten erzielt wurden.

Die erste Verwendung von Phosphoramiditen als chiralen Aktivatoren in organischen Reaktionen wurde 2007 beschrieben.^[463] In dieser Arbeit diente das Phosphoramidit **L55** zur Durchführung der enantioselektiven Halocyclisierung des Geranylderivats **343** mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) als Iodquelle, wobei die polycyclische Verbindung **345** mit 95% *ee* erhalten wurde (Schema 109). Die höchsten Enantioselektivitäten wurden mit einer stöchiometrischen Menge des Phosphoramidits erreicht, aber auch mit katalytischen Mengen **L55** tritt



Schema 108. Asymmetrische Reduktion von Acetophenonen mit Phosphoramiditen.



Schema 109. Enantioselektive Halogenierung/Cyclisierung mit einem Phosphoramidit als chiralem Aktivator.

bei der Halocyclisierung Enantioselektivität auf. Mechanistisch verläuft die Reaktion vermutlich über eine Koordination des Iodoniumions an das Phosphoramidit zur Zwischenstufe **344**, an die sich ein Iodtransfer auf die terminale Doppelbindung in **343** und eine stereokontrollierte Cyclisierung anschließen.

12. Schlussfolgerungen und Ausblick

Phosphoramidite sind zwar noch „Kinder“ in der stetig wachsenden Familie der privilegierten chiralen Liganden, haben sich aber schnell zu äußerst wirksamen Liganden in der enantioselektiven Übergangsmetallkatalyse entwickelt. Nach der Einführung von MonoPhos für die asymmetrische Hydrierung im Jahr 2000 vergingen nur drei Jahre, bis ein solcher Ligand in einem industriellen Produktionsverfahren für eine pharmazeutische Zwischenstufe eingesetzt wurde: In Gegenwart von MonoPhos wird eine Zimtsäure zu einer wichtigen Zwischenverbindung des Renin-Inhibitors Aliskiren hydriert.^[98] Bei der Entwicklung dieses Verfahrens war die Verwendung einzähniger Liganden entscheidend, denn hohe Enantioselektivitäten konnten nur mit gemischten Systemen aus chiralen und achiralen einzähnigen Phosphorliganden erreicht werden. Auf einem Gebiet, das bis dahin von zweizähnigen Phosphanen dominiert wurde, ließen sich einzähnige Phosphoramidite und verwandte Phosphite und Phosphonite in zahlreichen Hydrierungen äußerst erfolgreich

einsetzen. Tatsächlich stellte Reetz erst kürzlich heraus, dass^[96] „diese frühen Arbeiten ein neues Kapitel auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung einleiteten.“

Nachdem wir 1996 das Konzept der einzähnigen Phosphoramidit-Liganden eingeführt hatten, erwies es sich schon bald als Schlüssel zur erfolgreichen Entwicklung der ersten hohenantioselektiven Cu-katalysierten konjugierten Addition von Organozinkreagentien. Bei diesen Katalysatorsystemen übernehmen zwei Phosphoramidite die Aufgabe von nur einem zweizähnigen Liganden, wobei aber die „Anpassungsfähigkeit“ während des Katalysezyklus besser ist.

Die Vielseitigkeit von Phosphoramiditen zeigt sich wohl am deutlichsten an den zahlreichen hohenantioselektiven Methoden für konjugierte Additionen und allylische Substitutionen, die Anwendern in der organischen Synthese inzwischen zur Verfügung stehen. Zu den neueren Entwicklungen gehören Kreuzkupplungen, Arylierungen und Cycloadditionen mit ausgezeichneten Regio-, Enantio- und Diastereoselektivitäten. Auch viele andere Umwandlungen verlaufen in Gegenwart von Phosphoramiditen mit vielversprechenden Stereoselektivitäten, allerdings müssen die Liganden in vielen Fällen noch optimiert werden. In diesem Zusammenhang ist besonders interessant, dass Liganden dieser Klasse aus billigen Ausgangsverbindungen leicht herzustellen sind, sodass die Struktur für eine bestimmte Umwandlung leicht optimiert werden kann. Die automatisierte Synthese großer Phosphoramidit-Ligandenbibliotheken sowie kombinatorische Ligandenkonzepte sind besonders interessant zur Untersuchung des „chiralen Raums“ bei der Suche nach geeigneten Leitstrukturen für neue Liganden und Katalysatoren.

Anzumerken ist, dass die Phosphoramidite in einigen Fällen redoxaktiv („nicht-unschuldig“) sind und vor der Bildung des eigentlichen Katalysators Ligandenumwandlungen stattfinden. Die Verwendung von zweizähnigen Phosphoramiditen, von Phosphoramiditen mit zusätzlichen metallbindenden P-, N-, O- oder S-Einheiten, von Liganden mit adaptivem oder Response-Verhalten sowie von Phosphoramiditen in der Organokatalyse ist noch weitgehend unerforscht.

Für die Mehrzahl der hier besprochenen Umwandlungen sind umfangreiche strukturelle und mechanistische Untersuchungen notwendig, um die Art des aktiven Übergangsmetallkomplexes sowie die Ursache der Stereokontrolle durch einzähnige Phosphoramidit-Liganden zu klären. Detaillierte Kenntnisse der Dynamik und der „chiralen Kommunikation“ in diesen Katalysatorsystemen bieten interessante Möglichkeiten zur Entwicklung künftiger Generationen von Liganden und Katalysatoren.

Abkürzungen

acac	Acetylacetonat
BArF	Tetrakis-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl]-borat
BINOL	1,1'-Binaphthol
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl
BSA	N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid
Bz	Benzoyl

Cbz	Carbobenzyloxy
cod	Cyclooctadien
coe	Cycloocten
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.0]octan
dba	Dibenzylidenacetone
DBU	1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en
DME	Dimethoxyethan
DMPU	Dimethyltetrahydropyrimidinon
EWG	elektronenziehende Gruppe
LDA	Lithiumdiisopropylamid
nbd	Norbornadien
NIS	N-Iodosuccinimid
Piv	Pivaloyl
TBAF	tert-Butylammoniumfluorid
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]undecen
TBDMA	tert-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
TC	Thiophencarboxylat
TESOK	Kaliumtriethylsilylalkoholat
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
THT	Tetrahydrothiophen
tol	Tolyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
TOF	Turnoverfrequenz
TON	Turnoverzahl
Ts	p-Toluolsulfonyl

Wir danken der NWO-CW, dem NRSC-C und der RuG für die großzügige finanzielle Unterstützung unseres Programms zur asymmetrischen Katalyse. B.L.F. dankt seinen Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturzitierten genannt sind, für ihre hervorragenden Beiträge zu dieser Forschung. Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. A. J. Minnaard sowie Prof. J. G. de Vries und seinen Mitarbeitern bei DSM für die langjährige Zusammenarbeit. Dr. T. Jerphagnon, Dr. S. R. Harutyunyan und L. S. Campbell-Verduyn danken wir für ihre Mitarbeit an diesem Manuskript.

Eingegangen am 3. September 2009

Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] J. H. van't Hoff, *Voorstel tot uitbreiding der tegenwoordig in de scheikunde structuur-formules in de ruimte*, Greven, Utrecht, **1874**.
- [2] J. H. van't Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, 9, 445.
- [3] J. H. van't Hoff, *La Chimie dans l'Espace*, Rotterdam, **1875**.
- [4] J. H. van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, 23, 295.
- [5] J. A. le Bel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337.
- [6] J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, London, **1985**.
- [7] B. L. Feringa, R. A. van Delden, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3418.
- [8] A. Guijarro, M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life*, RSC, Cambridge, **2008**.

- [9] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1–3, Springer, Berlin, **1999**.
- [10] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**.
- [11] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- [12] R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- [13] K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- [14] H. U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley, New York, **2004**.
- [15] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [16] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **2000**.
- [17] W. J. Tang, X. M. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- [18] H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, Wiley, New York, **1993**.
- [19] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- [20] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- [21] W. S. Knowles, B. D. Vineyard, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 10.
- [22] T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 481.
- [23] H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- [24] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [25] F. Lagasse, H. B. Kagan, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 315.
- [26] a) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346; b) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691.
- [27] R. Hulst, N. K. de Vries, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 699.
- [28] S. L. Beaucage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1859.
- [29] R. Eritja, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 53.
- [30] S. Müller, J. Wolf, S. A. Ivanov, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 293.
- [31] A. H. M. de Vries, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2526; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374.
- [32] B. L. Feringa, M. Pineschi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620.
- [33] X. Zhang, *Enantiomer* **1999**, *4*, 541.
- [34] M. T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6333.
- [35] C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslop, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961.
- [36] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539.
- [37] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. De Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267.
- [38] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889.
- [39] N. Mršić, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8358.
- [40] Ein Phosphoramidit-Ligandensatz ist bei Strem Chemicals erhältlich.
- [41] N. Mršić, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1081.
- [42] T. Jerphagnon, J. L. Renaud, C. Bruneau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2101.
- [43] I. V. Komarov, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197.
- [44] M. van den Berg, B. L. Feringa, A. J. Minnaard in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [45] D. J. Ager, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Platinum Met. Rev.* **2006**, *50*, 54.
- [46] M. van den Berg, A. J. Minnaard, R. M. Haak, M. Leeman, E. P. Schudde, A. Meetsma, B. L. Feringa, A. H. M. de Vries, C. E. P. Maljaars, C. E. Willans, D. Hyett, J. A. F. Boogers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308.
- [47] Diese Übersicht erfasst die Literatur bis Ende 2008.
- [48] M. Regitz in *Houben-Weyl: Organische Phosphorverbindungen I*, Thieme, Stuttgart, **1962**.
- [49] a) W. C. Zhao, Z. J. Yang, Y. F. Zhao, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, *70*, 153; b) J. Ansell, M. Wills, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 259; c) A. Börner, *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [50] A. Alexakis, J. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2427.
- [51] E. B. Benetskii, V. A. Davankov, P. V. Petrovskii, E. A. Rastorguev, T. B. Grishina, K. N. Gavrilov, S. Rosset, G. Bailat, A. Alexakis, *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1846.
- [52] a) L. Liang, R. W. Guo, Z. Y. Zhou, *Acta Crystallogr.* **2003**, *59*, O599; b) M. Hölscher, G. Francio, W. Leitner, *Organometallics* **2004**, *23*, 5606.
- [53] M. T. Reetz, J. A. Ma, R. Goddard, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 412.
- [54] C. A. Kiener, C. T. Shu, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14272.
- [55] B. Bartels, C. Garcia-Yebra, F. Rominger, G. Helmchen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2569.
- [56] A. Leitner, S. Shekhar, M. J. Pouy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506.
- [57] T. V. RajanBabu in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 417.
- [58] MonoPhos ist ein eingetragenes Warenzeichen der Fa. DSM, Niederlande.
- [59] B. Punji, J. T. Mague, M. S. Balakrishna, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 720.
- [60] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- [61] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, New York, **1987**.
- [62] C. R. Smith, D. Mans, T. V. RajanBabu, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 238.
- [63] A. Alexakis, D. Polet, S. Rosset, S. March, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5660.
- [64] D. Peña, A. J. Minnaard, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552.
- [65] Eine Maßstabsvergrößerung dieser Reaktionen ist wegen der Stoßempfindlichkeit von Tetrazol nicht zu empfehlen. Als mögliche Alternative kommt Benzimidazoliumtriflat infrage.
- [66] M. van den Berg, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, J. G. de Vries, *WO02/04466*, **2002**.
- [67] M. van den Berg, R. M. Haak, A. J. Minnaard, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1003.
- [68] H. Bernsmann, M. van den Berg, R. Hoen, A. J. Minnaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. De Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943.
- [69] A. G. Hu, Y. Fu, J. H. Xie, H. Zhou, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348.
- [70] X. Jia, R. W. Guo, X. S. Li, X. S. Yao, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5541.
- [71] X. Jia, X. S. Li, L. J. Xu, Q. Shi, X. S. Yao, A. S. C. Chan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4539.
- [72] X. S. Li, X. Jia, G. Lu, T. T. L. Au-Yeung, K. H. Lam, T. W. H. Lo, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2687.

- [73] S. L. Wu, W. C. Zhang, Z. G. Zhang, X. M. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3565.
- [74] Q. Zeng, H. Liu, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, X. S. Li, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 115.
- [75] Q. Zeng, H. Liu, A. Mi, Y. H. Jiang, X. S. Li, M. C. K. Choi, A. S. C. Chan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8799.
- [76] A. Duursma, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1682.
- [77] R. B. C. Jagt, P. Y. Toullec, D. Geerdink, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2855; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789.
- [78] J. G. de Vries, L. Lefort, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4722.
- [79] Ein vollautomatisiertes 96-Proben-Verfahren für die Synthese und das Screening von Liganden und Katalysatoren wurde bei DSM entwickelt: L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1733.
- [80] D. Polet, A. Alexakis, K. Tissot-Croset, C. Corminboeuf, K. Ditrach, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3596.
- [81] C. G. Arena, G. Calabro, G. Francio, F. Faraone, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2387.
- [82] Y. H. Choi, J. Y. Choi, H. Y. Yang, Y. H. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 801.
- [83] N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, *Organometallics* **2006**, *25*, 2284.
- [84] P. Scafato, G. Cunsolo, S. Labano, C. Rosini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8801.
- [85] Die am häufigsten verwendeten Liganden (R)- und (S)-BINOL sind in enantiomerenreiner Form für etwa 500 Euro/kg erhältlich.
- [86] A. Alexakis, D. Polet, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3529.
- [87] T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15164.
- [88] A. W. van Zijl, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 413.
- [89] K. Mikami, M. Terada, T. Korenaga, Y. Matsumoto, M. Ueki, R. Angelaud, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3532.
- [90] K. Mikami, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3369.
- [91] P. J. Walsh, A. E. Lurain, J. Balsells, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297.
- [92] R. Hoen, J. A. F. Boogers, H. Bernsmann, A. J. Minnaard, A. Meetsma, T. D. Tiemersma-Wegman, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4209.
- [93] M. T. Reetz, G. Mehler, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593.
- [94] M. T. Reetz, T. Sell, A. E. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 814; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790.
- [95] M. T. Reetz, X. G. Li, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9709.
- [96] M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556.
- [97] D. Peña, A. J. Minnaard, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087.
- [98] J. A. F. Boogers, U. Felfer, M. Kotthaus, L. Lefort, G. Steinbauer, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 585.
- [99] R. Hoen, T. Tiemersma-Wegman, B. Procuranti, L. Lefort, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 267.
- [100] M. T. Reetz, O. G. Bondarev, H. J. Gais, C. Bolm, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5643.
- [101] Durch Zugabe von Tri-ortho-tolylphosphan bei der asymmetrischen Hydrierung von α -Methylzimsäure erhöhte sich der ee-Wert von 16 auf 97% bei drastischer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit.
- [102] A. Duursma, D. Peña, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1901.
- [103] A. Duursma, R. Hoen, J. Schuppan, R. Hulst, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3111.
- [104] B. M. L. Diercks, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1413.
- [105] P. McMorn, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 108.
- [106] O. Huttenlocher, E. Laxman, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2002**, 673.
- [107] O. Huttenlocher, E. Laxman, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4767.
- [108] A. Mandoli, M. Calamante, B. L. Feringa, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3647.
- [109] K. Tomioka, Y. Nagaoka in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 1105.
- [110] J. Christoffers, G. Koriepelly, A. Rosiak, M. Rossle, *Synthesis* **2007**, 1279.
- [111] S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824.
- [112] T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039.
- [113] A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796.
- [114] L. A. Arnold, R. Imbos, A. Mandoli, A. H. M. de Vries, R. Naasz, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865.
- [115] F. López, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179.
- [116] A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.
- [117] N. E. Krause, *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley, Weinheim, **2002**.
- [118] A. Alexakis, S. Mutti, J. F. Normant, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6332.
- [119] G. M. Villacorta, C. P. Rao, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175.
- [120] V. Caprio, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 339.
- [121] H. C. Guo, J. A. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354.
- [122] N. Krause, A. Hoffmann-Roder, *Synthesis* **2001**, 171.
- [123] S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393.
- [124] B. L. Feringa, R. Naasz, R. Imbos, L. A. Arnold in *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley, Weinheim, **2002**.
- [125] K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495.
- [126] K. Wakabayashi, K. Aikawa, S. Kawauchi, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5012.
- [127] A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262.
- [128] A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillen, C. Benhaim, *Synlett* **2001**, 1375.
- [129] D. Peña, F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1836.
- [130] R. Šebesta, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1931.
- [131] J. Canisius, A. Gerold, N. Krause, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1727; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1644.
- [132] J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11025.
- [133] T. Pfretzschner, L. Kleemann, B. Janza, K. Harms, T. Schrader, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6048.
- [134] K. Schober, H. X. Zhang, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12310.
- [135] H. G. Zhang, R. M. Gschwind, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6691.
- [136] H. X. Zhang, R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6540; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6391.
- [137] E. Keller, J. Maurer, R. Naasz, T. Schrader, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2409.
- [138] S. J. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755.

- [139] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7408.
- [140] L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5841.
- [141] R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2001**, 735.
- [142] X. Rathgeb, S. March, A. Alexakis, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5737.
- [143] J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1476.
- [144] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
- [145] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
- [146] K. Y. Li, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8019.
- [147] K. Y. Li, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 3765.
- [148] Y. J. Xu, Q. Z. Liu, L. Dong, *Synlett* **2007**, 273.
- [149] K. Y. Li, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5823.
- [150] F. Y. Zhang, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1179.
- [151] A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra, C. Benhaim, X. Fournieux, A. van den Heuvel, J. M. Leveque, F. Maze, S. Rosset, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011.
- [152] P. Müller, P. Nury, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 843.
- [153] H. Zhou, W. H. Wang, Y. Fu, J. H. Xie, W. J. Shi, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2002**, 68, 1582.
- [154] J. H. Xie, Q. L. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 581.
- [155] Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, K. Biswas, S. Woodward, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1613.
- [156] W. C. Zhang, C. J. Wang, W. Z. Gao, X. M. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6087.
- [157] S. J. Degrado, H. Mizutani, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13362.
- [158] C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney, A. Alexakis, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5672.
- [159] N. Sewald, V. Wendisch, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1341.
- [160] J. P. G. Versleijen, A. M. van Leusen, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5803.
- [161] A. Alexakis, C. Benhaim, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2579.
- [162] A. Duursma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5773.
- [163] A. Duursma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3700.
- [164] A. Alexakis, D. Polet, C. Benhaim, S. Rosset, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2199.
- [165] H. Choi, Z. H. Hua, I. Ojima, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2689.
- [166] T. Watanabe, T. F. Knopf, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4557.
- [167] E. Fillion, A. Wilsily, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2774.
- [168] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2000**, 58, 718.
- [169] J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473.
- [170] E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388.
- [171] I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10105.
- [172] K. Fujii, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037.
- [173] D. J. Ramon, M. Yus, *Curr. Org. Synth.* **2004**, 8, 149.
- [174] B. M. Trost, C. H. Jiang, *Synthesis* **2006**, 369.
- [175] A. Wilsily, E. Fillion, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2801.
- [176] J. Schuppan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 792.
- [177] R. P. van Summeren, S. J. W. Reijmer, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2005**, 1387.
- [178] E. Casas-Arce, B. ter Horst, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4157.
- [179] R. P. van Summeren, D. B. Moody, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4546.
- [180] M. Pineschi, F. Del Moro, F. Gini, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2004**, 1244.
- [181] R. Sebesta, M. G. Pizzuti, A. J. Boersma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2005**, 1711.
- [182] M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3464.
- [183] M. Pineschi, F. Del Moro, V. Di Bussolo, F. Macchia, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 301.
- [184] J. Esquivias, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7451.
- [185] F. Palacios, J. Vicario, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5405.
- [186] F. Palacios, J. Vicario, *Synthesis* **2007**, 3923.
- [187] E. Dardennes, S. Labano, N. S. Simpkins, C. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6380.
- [188] M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 940.
- [189] Q. Perron, A. Alexakis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1871.
- [190] K. Li, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7762; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7600.
- [191] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 35, 5852.
- [192] T. den Hartog, S. R. Harutyunyan, D. Font, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 404; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 398.
- [193] H. Hénon, M. Mauduit, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9262; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9122.
- [194] F. Badalassi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7795.
- [195] F. Bertozzi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2000**, 2, 933.
- [196] F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, M. Pineschi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1971.
- [197] U. Piarulli, C. Claverie, P. Daubos, C. Gennari, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4493.
- [198] U. Piarulli, P. Daubos, C. Claverie, C. Monti, C. Gennari, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 895.
- [199] F. Bertozzi, M. Pineschi, F. Macchia, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2703.
- [200] M. Lautens, S. Hiebert, J. L. Renaud, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6834.
- [201] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, F. Macchia, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3605.
- [202] R. Naasz, L. A. Arnold, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 927.
- [203] R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2485.
- [204] F. Bertozzi, P. Crotti, F. Macchia, M. Pineschi, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 930.
- [205] J. R. Dehli, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 365.
- [206] J. Eames, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 913; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 885.
- [207] M. Pineschi, F. Del Moro, P. Crotti, V. Di Bussolo, F. Macchia, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2099.
- [208] K. Geurts, S. P. Fletcher, A. W. van Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1025.
- [209] 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.
- [210] F. López, S. R. Harutyunyan, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2752.
- [211] F. López, S. R. Harutyunyan, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12784.
- [212] W. Zhang, L. X. Wang, W. J. Shi, Q. L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3734.
- [213] R. Millet, A. Alexakis, *Synlett* **2007**, 435.

- [214] B. Maciá, M. A. Fernández-Ibáñez, N. Mršić, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1877.
- [215] S. Woodward, *Synlett* **2007**, 1490.
- [216] P. K. Fraser, S. Woodward, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 776.
- [217] S. M. W. Bennett, S. M. Brown, A. Cunningham, M. R. Dennis, J. P. Muxworthy, M. A. Oakley, S. Woodward, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2847.
- [218] S. M. W. Bennett, S. M. Brown, J. P. Muxworthy, S. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1767.
- [219] L. M. Su, X. S. Li, W. L. Chan, X. Jia, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1865.
- [220] L. Liang, A. S. C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1393.
- [221] M. Dieguez, S. Deerenberg, O. Pamies, C. Claver, P. van Leeuwen, P. Kamer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3161.
- [222] Y. Takemoto, S. Kuraoka, N. Hamaue, C. Iwata, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 993.
- [223] U. Eilitz, F. Lessmann, O. Seidelmann, V. Wendisch, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3095.
- [224] D. Polet, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1529.
- [225] A. Alexakis, V. Albrow, K. Biswas, M. d'Augustin, O. Prieto, S. Woodward, *Chem. Commun.* **2005**, 2843.
- [226] M. d'Augustin, L. Palais, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1376.
- [227] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 9647.
- [228] M. Vuagnoux-d'Augustin, S. Kehrli, A. Alexakis, *Synlett* **2007**, 2057.
- [229] A. Alexakis, M. Vuagnoux-d'Augustin, D. Martin, S. Kehrli, L. Palais, H. Hénon, C. Hawner, *Chimia* **2008**, 62, 461.
- [230] C. Hawner, K. Y. Li, V. Cirriez, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8211.
- [231] C. Bournaud, C. Falciola, T. Lecourt, S. Rosset, A. Alexakis, L. Micouin, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3581.
- [232] L. Palais, I. S. Mikhel, C. Bournaud, L. Micouin, C. A. Falciola, M. Vuagnoux-d'Augustin, S. Rosset, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7606; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7462.
- [233] K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169.
- [234] T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829.
- [235] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5579.
- [236] J. G. Boiteau, R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, 5, 681.
- [237] J. G. Boiteau, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9481.
- [238] S. L. X. Martina, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7159.
- [239] Y. Iguchi, R. Itooka, N. Miyaura, *Synlett* **2003**, 1040.
- [240] K. Kurihara, N. Sugishita, K. Oshita, D. Piao, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 428.
- [241] C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Commun.* **2005**, 5281.
- [242] C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1547.
- [243] R. Mariz, A. Briceño, R. Dorta, R. Dorta, *Organometallics* **2008**, 27, 6605.
- [244] S. Källström, R. B. C. Jagt, R. Sillanpää, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, R. Leino, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3826.
- [245] A. Duursma, J. G. Boiteau, L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8045.
- [246] R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2433.
- [247] L. Mediavilla Urbaneja, N. Krause, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 494.
- [248] B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813.
- [249] B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1.
- [250] A. Pfaltz, M. Lautens in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 833.
- [251] J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin, **1980**.
- [252] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**.
- [253] C. A. Falciola, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3765.
- [254] Z. Lu, S. M. Ma, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 264; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 258.
- [255] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 355.
- [256] G. J. Meuzelaar, A. S. E. Karlström, M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, G. van Koten, J. E. Bäckvall, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2895.
- [257] M. van Klaveren, E. S. M. Persson, A. Delvillar, D. M. Grove, J. E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3059.
- [258] F. Dübner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9233.
- [259] F. Dübner, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 391; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 379.
- [260] H. Malda, A. W. van Zijl, L. A. Arnold, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1169.
- [261] W. J. Shi, L. X. Wang, Y. Fu, S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3867.
- [262] A. Alexakis, C. Malan, L. Lea, C. Benhaim, X. Fournieux, *Synlett* **2001**, 927.
- [263] A. Alexakis, K. Croset, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4147.
- [264] K. Tissot-Croset, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7375.
- [265] K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2480; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2426.
- [266] C. A. Falciola, K. Tissot-Croset, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6141; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5995.
- [267] C. A. Falciola, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2619.
- [268] C. A. Falciola, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10615.
- [269] C. A. Falciola, K. Tissot-Croset, H. Reyneri, A. Alexakis, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1090.
- [270] A. W. van Zijl, F. Lopez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2558.
- [271] K. Geurts, S. P. Fletcher, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15572.
- [272] H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4435.
- [273] S. Fukuzawa, M. Yamamoto, M. Hosaka, S. Kikuchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5540.
- [274] T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3666.
- [275] L. Carosi, D. G. Hall, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6017; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5913.
- [276] R. Takeuchi, S. Kezuka, *Synthesis* **2006**, 3349.
- [277] H. Miyabe, Y. Takemoto, *Synlett* **2005**, 1641.
- [278] R. Takeuchi, *Synlett* **2002**, 1954.
- [279] A. Leitner, C. T. Shu, J. F. Hartwig, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5830.
- [280] G. Helmchen, A. Dahnz, P. Dübon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675.
- [281] B. Bartels, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **1999**, 741.
- [282] B. Bartels, C. Garcia-Yebra, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1097.
- [283] F. López, T. Ohmura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3426.
- [284] D. Marković, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11680.
- [285] S. Spiess, C. Welter, G. Franck, J. P. Taquet, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 7764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7652.
- [286] C. Gnam, S. Forster, N. Miller, K. Brodner, G. Helmchen, *Synlett* **2007**, 790.

- [287] G. Onodera, K. Watabe, M. Matsubara, K. Oda, S. Kezuka, R. Takeuchi, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2725.
- [288] J. P. Janssen, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8025.
- [289] G. Lipowsky, N. Miller, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4595.
- [290] C. T. Shu, A. Leitner, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4901; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4797.
- [291] T. Graening, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17192.
- [292] D. J. Weix, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7720.
- [293] G. Lipowsky, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, 116.
- [294] A. Dahnz, G. Helmchen, *Synlett* **2006**, 697.
- [295] H. He, X. J. Zheng, U. Yi, L. X. Dai, S. L. You, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4339.
- [296] A. Leitner, C. T. Shu, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1093.
- [297] S. Ueno, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1954; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1928.
- [298] Zur verwandten Overman-Umlagerung siehe: T. K. Hollis, L. E. Overman, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 290.
- [299] M. Johannsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689.
- [300] J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3077.
- [301] R. Takeuchi, S. Kezuka, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, 65, 652.
- [302] R. Weihofen, E. Tverskoy, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5546.
- [303] C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3200; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3139.
- [304] M. J. Pouy, A. Leitner, D. J. Weix, S. Ueno, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3949.
- [305] C. Gnam, G. Franck, N. Miller, T. Stork, K. Brodner, G. Helmchen, *Synthesis* **2008**, 3331.
- [306] Y. Yamashita, A. Gopalarathnam, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7508.
- [307] Zur katalytischen asymmetrischen Variante siehe: C. E. Anderson, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12412.
- [308] A. Ashimori, B. Bachand, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6477.
- [309] A. Ashimori, B. Bachand, M. A. Calter, S. P. Govek, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6488.
- [310] O. V. Singh, H. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 774.
- [311] O. V. Singh, H. S. Han, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4801.
- [312] O. V. Singh, H. Han, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7094.
- [313] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4545.
- [314] I. Lyothier, C. Defieber, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6204.
- [315] C. Welter, A. Dahnz, B. Brunner, S. Streiff, P. Dubon, G. Helmchen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1239.
- [316] C. Welter, O. Koch, G. Lipowsky, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2004**, 896.
- [317] R. Weihofen, A. Dahnz, O. Tverskoy, G. N. Helmchen, *Chem. Commun.* **2005**, 3541.
- [318] S. Shekhar, B. Trantow, A. Leitner, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11770.
- [319] Die Substitutionsposition der Naphthyl-Einheiten in **L21** war nicht angegeben.
- [320] C. Welter, R. M. Moreno, S. Streiff, G. Helmchen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3266.
- [321] S. Förster, G. Helmchen, *Synlett* **2008**, 831.
- [322] M. Schelwies, P. Dubon, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2466.
- [323] P. Dübon, M. Schelwies, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6722.
- [324] S. Streiff, C. Welter, M. Schelwies, G. Lipowsky, N. Miller, G. Helmchen, *Chem. Commun.* **2005**, 2957.
- [325] V. Böhrsch, S. Blechert, *Chem. Commun.* **2006**, 1968.
- [326] J. H. Lee, S. Shin, J. Kang, S. G. Lee, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7443.
- [327] B. P. Bondzic, A. Farwick, J. Liebich, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3723.
- [328] W. B. Liu, H. He, L. X. Dai, S. L. You, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1815.
- [329] A. Alexakis, S. El Hajjaji, D. Polet, X. Rathgeb, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3393.
- [330] D. Polet, X. Rathgeb, C. A. Falcioni, J.-B. Langlois, S. El Hajjaji, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1205.
- [331] E. B. Benetsky, S. V. Zhiglov, T. B. Grishina, F. Z. Macaev, L. P. Bet, V. A. Davankov, K. N. Gavrilov, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8326.
- [332] K. N. Gavrilov, E. B. Benetsky, T. B. Grishina, S. V. Zhiglov, E. A. Rastorguev, P. V. Petrovskii, F. Z. Macaev, V. A. Davankov, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2557.
- [333] K. N. Gavrilov, S. E. Lyubimov, S. V. Zhiglov, E. B. Benetsky, P. V. Petrovskii, E. A. Rastorguev, T. B. Grishina, V. A. Davankov, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1085.
- [334] K. N. Gavrilov, S. E. Lyubimov, O. G. Bondarev, M. G. Maksimova, S. V. Zhiglov, P. V. Petrovskii, V. A. Davankov, M. T. Reetz, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 609.
- [335] M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, M. Lutz, A. L. Spek, J. G. de Vries, P. van Leeuwen, G. P. E. van Strijdonck, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6232.
- [336] K. N. Gavrilov, S. E. Lyubimov, S. V. Zhiglov, E. B. Benetsky, V. A. Davankov, *J. Mol. Catal. A* **2005**, 231, 255.
- [337] V. N. Tsarev, S. E. Lyubimov, A. A. Shiryaev, S. V. Zhiglov, O. G. Bondarev, V. A. Davankov, A. A. Kabro, S. K. Moiseev, V. N. Kalinin, K. N. Gavrilov, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2214.
- [338] I. S. Mikhel, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 1826.
- [339] Y. Mata, C. Claver, M. Diéguez, O. Pàmies, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3282.
- [340] E. Raluy, C. Claver, O. Pàmies, M. Diéguez, *Org. Lett.* **2007**, 9, 49.
- [341] O. Pàmies, M. Diéguez, C. Claver, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 836.
- [342] O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 944.
- [343] O. Pàmies, M. Diéguez, C. Claver, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 836.
- [344] R. P. J. Bronger, P. J. Guiry, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1094.
- [345] Z. D. Jiang, Z. H. Meng, *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 542.
- [346] B. D. Chapsal, I. Ojima, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1395.
- [347] C. Shi, I. Ojima, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8563.
- [348] Ausbeuten der isolierten Produkte unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden nicht angegeben.
- [349] R. B. C. Jagt, P. Y. Toullec, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 773.
- [350] C. Bolm, J. P. Hildebrand, K. Muñoz, N. Hermanns, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3382; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3284.
- [351] R. B. C. Jagt, P. Y. Toullec, E. P. Schudde, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 407.
- [352] C. Marelli, C. Monti, C. Gennari, U. Piarulli, *Synlett* **2007**, 2213.
- [353] H. F. Duan, J. H. Xie, W. J. Shi, Q. Zhang, Q. L. Zhou, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1479.
- [354] S. L. X. Martina, R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2006**, 4093.
- [355] P. Y. Toullec, R. B. C. Jagt, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2715.
- [356] G. Zanoni, A. Pontiroli, A. Marchetti, G. Vidari, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3599.
- [357] M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3514; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3392.
- [358] Y. Tamaru, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 215.
- [359] Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 862; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 787.
- [360] K. Yasui, Y. Goto, T. Yajima, Y. Taniseki, K. Fugami, A. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7619.

- [361] G. P. Howell, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1278.
- [362] K. Soai, T. Shibata in *Comprehensive Asymmetric Synthesis*, Vol. 1–3 (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**.
- [363] K. Biswas, O. Prieto, P. J. Goldsmith, S. Woodward, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2272; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2232.
- [364] Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, S. Woodward, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1381.
- [365] Y. Yang, S. F. Zhu, H. F. Duan, C. Y. Zhou, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2248.
- [366] Y. Yang, S. F. Zhu, C. Y. Zhou, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14052.
- [367] T. V. RajanBabu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845.
- [368] N. Nomura, J. Jin, H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459.
- [369] T. V. RajanBabu, N. Nomura, J. Jin, B. Radetich, H. S. Park, M. Nandi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1963.
- [370] G. Franciò, F. Faraone, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 736.
- [371] M. Hölscher, G. Franciò, W. Leitner, *Organometallics* **2004**, *23*, 5606.
- [372] C. J. Diez-Holz, C. Böing, G. Franciò, M. Hölscher, W. Leitner, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2995.
- [373] C. R. Smith, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1657.
- [374] B. Saha, C. R. Smith, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9000.
- [375] R. Kumareswaran, M. Nandi, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4345.
- [376] H. Park, R. Kumareswaran, T. V. RajanBabu, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6352.
- [377] W. J. Shi, Q. Zhang, J. H. Xie, S. F. Zhu, G. H. Hou, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2780.
- [378] A. B. Zhang, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5620.
- [379] A. B. Zhang, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 54.
- [380] D. Huber, P. G. A. Kumar, P. S. Pregosin, A. Mezzetti, *Organometallics* **2005**, *24*, 5221.
- [381] D. Huber, A. Mezzetti, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2193.
- [382] D. Huber, P. G. A. Kumar, P. S. Pregosin, I. S. Mikhel, A. Mezzetti, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1696.
- [383] D. Konya, F. Robert, Y. Gimbert, A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6975.
- [384] B. M. Fan, J. H. Xie, S. Li, Y. Q. Tu, Q. L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 759.
- [385] J. Durán, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5693.
- [386] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1.
- [387] B. M. Trost, J. P. Stambuli, S. M. Silverman, U. Schwörer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13328.
- [388] B. M. Trost, S. M. Silverman, J. P. Stambuli, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12398.
- [389] B. M. Trost, N. Cramer, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396.
- [390] M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- [391] L. S. Campbell-Verduyn, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2009**, 2139.
- [392] R. Shintani, S. Park, W. L. Duan, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901.
- [393] R. Shintani, S. Park, F. Shirozu, M. Murakami, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16174.
- [394] R. Shintani, M. Murakami, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12356.
- [395] J. W. Faller, P. P. Fontaine, *Organometallics* **2005**, *24*, 4132.
- [396] R. T. Yu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12370.
- [397] E. E. Lee, T. Rovis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1231.
- [398] R. T. Yu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3262.
- [399] M. Gulías, J. Durán, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026.
- [400] M. Achard, A. Tenaglia, G. Buono, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2353.
- [401] N. Toselli, D. Martin, M. Achard, A. Tenaglia, T. Bürgi, G. Buono, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 280.
- [402] B. M. Trost, P. J. McDougall, O. Hartmann, P. T. Wathen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960.
- [403] I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3435.
- [404] A. M. Carroll, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609.
- [405] D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671.
- [406] D. A. Evans, G. C. Fu, B. A. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6679.
- [407] D. A. Evans, G. C. Fu, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6917.
- [408] S. A. Moteki, D. Wu, K. L. Chandra, D. S. Reddy, J. M. Takacs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3097.
- [409] S. M. Smith, N. C. Thacker, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3734.
- [410] A. Alexakis, D. Polet, C. Bournaud, M. Bonin, L. Micouin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3672.
- [411] N. F. Pelz, A. R. Woodward, H. E. Burks, J. D. Sieber, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16328.
- [412] H. E. Burks, S. B. Liu, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766.
- [413] N. F. Pelz, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4557.
- [414] J. D. Sieber, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 74.
- [415] A. R. Woodward, H. E. Burks, L. M. Chan, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5505.
- [416] T. Ohmura, H. Taniguchi, M. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13682.
- [417] T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354.
- [418] T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 195.
- [419] J. F. Jensen, B. Y. Svendsen, T. V. la Cour, H. L. Pedersen, M. Johannsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4558.
- [420] X. X. Guo, J. H. Xie, G. H. Hou, W. H. Shi, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2231.
- [421] M. Gerdin, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 749.
- [422] M. Gerdin, M. Penhoat, R. Zalubovskis, C. Pétermann, C. Moberg, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3519.
- [423] T. Hayashi in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **1999**, S. 887.
- [424] F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley, New York, **1998**.
- [425] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.
- [426] V. Farina, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553.
- [427] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- [428] G. P. F. van Strijdonck, M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1073.
- [429] R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 184.
- [430] R. Imbos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2003**, 2017.
- [431] K. Kamikawa, K. Harada, M. Uemura, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1419.
- [432] E. P. Kündig, P. D. Chaudhuri, D. House, G. Bernardinelli, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1110; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1092.
- [433] Z. J. Zhang, J. C. Mao, D. Zhu, F. Wu, H. L. Chen, B. S. Wan, *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 784.
- [434] Z. J. Zhang, J. C. Mao, D. Zhu, F. Wu, H. L. Chen, B. S. Wan, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4435.

- [435] Z. J. Zhang, J. C. Mao, R. L. Wang, F. Wu, H. L. Chen, B. S. Wan, *J. Mol. Catal. A* **2006**, 243, 239.
- [436] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534.
- [437] S. L. Buchwald, C. Mauger, G. Mignani, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 23.
- [438] J. Hassan, M. Seignion, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359.
- [439] C. Böing, G. Francio, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 1456.
- [440] G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 185.
- [441] N. Kuznik, S. Krompiec, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 222.
- [442] R. Uma, C. Crévisy, R. Grée, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 27.
- [443] F. Boeda, P. Mosset, C. Crévisy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5021.
- [444] M. M. H. Lambers-Verstappen, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 478.
- [445] J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Dalton Trans.* **2007**, 3750.
- [446] R. T. Stemmler, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1185.
- [447] X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094.
- [448] J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1013.
- [449] B. J. Li, S. D. Yang, Z. J. Shi, *Synlett* **2008**, 949.
- [450] Y. J. Park, J. W. Park, C. H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 222.
- [451] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174.
- [452] M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2471.
- [453] R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7192.
- [454] H. Harada, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6772.
- [455] H. F. Du, B. G. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 762.
- [456] H. F. Du, W. C. Yuan, B. G. Zhao, Y. A. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11688.
- [457] H. F. Du, B. G. Zhao, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8590.
- [458] S. Costin, N. P. Rath, E. B. Bauer, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2414.
- [459] Y. Yasui, H. Kamisaki, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3303.
- [460] C. Nájera, M. D. Retamosa, J. M. Sansano, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6055.
- [461] Der Übersicht wegen ist hier nur *tert*-Butylacrylat gezeigt.
- [462] E. Balaraman, K. C. K. Swamy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2037.
- [463] A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature* **2007**, 445, 900.