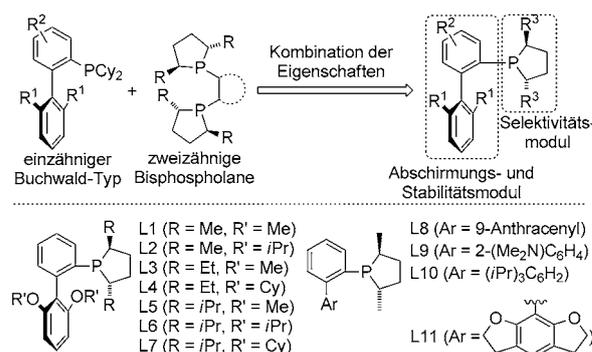


Chirale einzählige Phosphine und sperrige Carbonsäuren: kooperative Effekte in Pd-katalysierten enantioselektiven C(sp³)-H-Funktionalisierungen**

Tanguy Saget, Sébastien J. Lemouzy und Nicolai Cramer*

Fortschritte in der Übergangsmetallkatalyse, die vormals nicht ausführbare Umsetzungen ermöglichen, sind eng mit der Entwicklung maßgeschneiderter Phosphinliganden verknüpft.^[1] In diesem Zusammenhang war die Entwicklung der Buchwald-Liganden ein Meilenstein bei Kreuzkupplungen.^[2] Da diese Liganden einzählige,^[3] sperrig wie auch elektronenreich sind, bilden sie hoch reaktive, aber trotzdem sehr stabile Palladiumkomplexe, die sich für eine Vielzahl vormals nicht möglicher Umsetzungen eignen. Während eine große Zahl an chiralen zweizähligen Phosphinliganden bekannt ist, sind allerdings nur wenige effiziente einzählige Phosphine verfügbar.^[4] Die populärsten sind Phosphoramidite, die sich in den allermeisten Fällen vom Binol- oder Taddol-Gerüst ableiten.^[5] Liganden, die sich durch die günstigen elektronischen Eigenschaften von Tricyclohexylphosphin oder Tri-*tert*-butylphosphin auszeichnen, sind seltener. Abgesehen von MOP und KenPhos^[6] wurden P-chirale Phosphine nur mit begrenztem Erfolg eingesetzt, da sie oft schwierig herzustellen und/oder auch nicht konfigurationsstabil bei hohen Temperaturen sind.^[7] Die steigende Zahl metallkatalysierter Reaktionen, die nur mit einzähligen Liganden funktionieren, macht die Entwicklung neuer effizienter und modularer Phosphine sehr wichtig für die asymmetrischen Katalyse. Die C₂-symmetrische und elektronenreiche Phospholaneinheit wurde äußerst erfolgreich in mehreren Diphosphinliganden wie Duphos, BPE-phos und verwandten Gerüsten eingesetzt.^[8] Trotz des generellen Nutzens der Phospholaneinheit bei zweizähligen Liganden wurde sie überraschenderweise nur sehr sporadisch als Chiralitätsquelle in einzähligen Phosphinen eingesetzt.^[9]

Hier berichten wir über eine Klasse neuer chiraler Monophospholane und demonstrieren ihren Nutzen im Zusammenspiel mit sperrigen Carbonsäuren in sehr anspruchsvollen enantioselektiven C(sp³)-H-Funktionalisierungen nichtaktivierter Methyl- und Methylengruppen. Unsere Idee war, dass eine Kombination der außerordentlichen Eigenschaften beider Stammgerüste – des Buchwald-Typ-Rückgrats^[2] und der elektronenreichen Phospholaneinheit mit ihrer vorgegebenen Chiralität – zu einer neuen Ligandenklasse mit erheblichem Potenzial führen würde (Schema 1). Des Weiteren eröffnet die große Modularität einen schnellen präparativen Zugang und eine Anpassung an die spezifischen Reaktions- und Substratanforderungen.



Schema 1. Design und Struktur der verwendeten einzähligen elektronenreichen Liganden. Cy = Cyclohexyl.

Die vorgestellten Liganden lassen sich zügig aus leicht verfügbaren Bausteinen herstellen (Schema 2). Metallierung verschiedener *m*-Dialkoxybenzolderivate und Reaktion mit Dehydrobenzol ergab die Produkte **1**. Die nachfolgend erhaltene lithiierte Biarylspezies wurde entweder direkt mit Chlorphospholan **3** zu L2 oder mit Chlordiethylphosphonat zu **2** umgesetzt. Anschließende Reduktion zum Phosphan und doppelte S_N2-Substitution gemäß der klassischen Route unter Einsatz eines cyclischen Sulfats^[8] lieferte die Analoga L3–L7 mit sperrigeren Phospholaneinheiten.

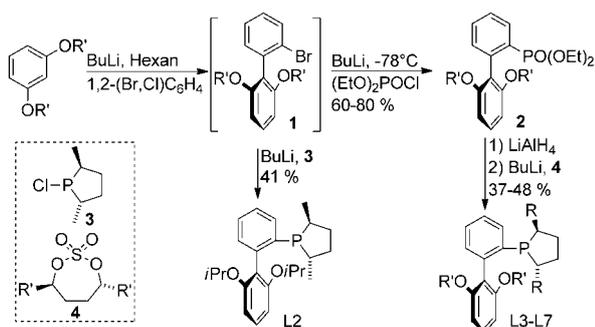
Die direkte enantioselektive Funktionalisierung von C(sp³)-H-Bindungen mit einem Palladium(0)-Katalysatorsystem ist ein hervorragendes Musterbeispiel, um das Potenzial der hergestellten Liganden zu untersuchen (Schema 3).^[10–14] Sowohl mechanistische als auch theoretische Untersuchungen des vorliegenden Reaktionspfades aus konzertierter Deprotonierung und Metallierung (CMD)

[*] T. Saget, S. J. Lemouzy, Prof. Dr. N. Cramer
Laboratory of Asymmetric Catalysis and Synthesis,
EPFL SB ISIC LCSA
BCH 4305, 1015 Lausanne (Schweiz)
E-Mail: nicolai.cramer@epfl.ch
Homepage: <http://isic.epfl.ch/lcsa>

T. Saget
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der EPF Lausanne, der ETH Zürich (ETH-16 08-3) und vom Europäischen Forschungsrat durch das European Community's Seventh Framework Program (FP7 2007-2013)/ERC Grant agreement no. 257891) unterstützt. Wir danken Dr. R. Scopelliti für die Röntgenstrukturanalyse von **9a** und Dr. R. Kadyrov (Evonik Industries AG) für eine großzügige Spende von 2,5-Dimethyl-1-TMS-Phospholan.

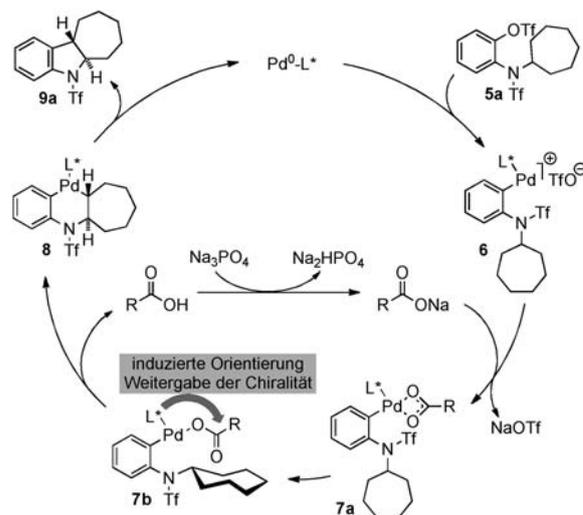
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201108511> zu finden.



Scheme 2. Synthese der Phosphinyligenanden L2–L7.

lassen darauf schließen, dass nur eine einzige Koordinationsstelle am Palladiumatom verfügbar ist.^[15,16] Somit führt ausschließlich ein einzähniger Ligand zu einem wirksamen Katalysatorsystem. Zudem wird gemäß dem Reaktionsmechanismus (Schema 3) eine Carboxylatbase als zweiter Ligand benötigt. Diese spielt eine entscheidende Rolle während der Protonabstraktion, die zur Bildung der Kohlenstoff-Palladium-Bindung führt. Fagnou et al. haben für achirale Reaktionen gezeigt, dass sich hierfür Pivalat optimal eignet.^[17] Wir nahmen an, dass die durch den einzelnen Phosphinyligenanden erzeugte, chirale Umgebung des Metallzentrums von **7** zu schwach und zu weit entfernt ist, um hohe Stereoinduktionen zu erzielen. Als Grundlage für unsere Experimente schlussfolgerten wir, dass die durch den Phosphinyligenanden erzeugte Chiralität durch die räumliche Orientierung des jeweiligen Carboxylat-Coliganden weitergeleitet werden muss. Dieser ist dem reaktiven Zentrum wesentlich näher und direkt am enantio-bestimmenden Schritt bei der Adressierung der enantiotopen Protonen beteiligt. Dies eröffnet interessante Möglichkeiten, chirale Phosphine mit achiralen sperrigen oder chiralen Carbonsäuren zu kombinieren und in kooperativer Weise zu nutzen, um die Selektivität zu maximieren. Eine zusätzliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Reaktion ist ein sterisch anspruchsvoller Ligand, der die Koordination weiterer Phosphinyligenanden am Metallzentrum verhindert, aber gleichzeitig die Stabilität des Komplexes auch bei höherer thermischer Belastung garantiert. Die Verwendung von Aryltriflaten **5** hat den Vorteil, zu kationischen Arylpalladiumspezies **6** zu führen, die wiederum schnell mit einer katalytischen Menge des jeweiligen Carboxylats reagieren und das entscheidende Intermediat **7** ergeben.^[13b] Sobald die Metallierung stattgefunden hat, kann der Palladacyclus **8** eine reduktive Eliminierung zum Indolin **9** eingehen und den Pd⁰-Katalysator regenerieren.

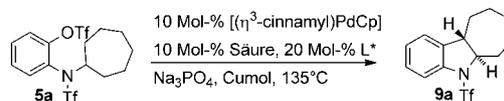
In einem ersten Screening haben wir die verschiedenen Reaktionsparameter mit Aryltriflat **5a** untersucht (Tabelle 1). Als beste und reaktivste Palladium(0)-Quelle erwies sich $[\eta^3\text{-cinnamyl}]PdCp$.^[18] Aryltriflate zeigen einen anderen Trend für die anorganische Hauptbase als in vorhergehenden Berichten mit Arylbromiden.^[14,19] Im erstgenannten Fall ist Natriumphosphat am effek-



Scheme 3. Angenommener Katalysezyklus und Hypothese für kooperative Ligandeneffekte bei der Synthese der Indoline **9**. Tf = Triflat.

tivsten.^[20] Die verwendete Carbonsäure ist entscheidend für die erzielbare Enantioselektivität und Katalysatorleistung; ein Zusatz von 10 Mol-% ist optimal. Eine kleinere Menge verringert die katalytische Effizienz und Selektivität, eine größere Menge hingegen den Umsatz. Die Untersuchung verschiedener einfacher Carbonsäuren mit unterschiedlichem sterischem Anspruch unterstreicht ihren Einfluss auf die

Tabelle 1: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die enantioselective C(sp³)-H-Aktivierung.^[a]



Nr.	Carbonsäure	L*	Ausb. ^[b] [%]	e.r. ^[c]
1	Essigsäure	L2	35	38.5:61.5
2	Benzoesäure	L2	67	41:59
3	Pivalinsäure	L2	86	37:63
4	Phenylelessigsäure	L2	88	40:60
5	Diphenylelessigsäure	L2	83	41.5:58.5
6	Triphenylelessigsäure	L2	73	51:49
7	2,2-Diphenylpropionsäure	L2	91	42.5:57.5
8	Anthracen-9-carbonsäure	L2	84	35.5:64.5
9	9H-Xanthen-9-carbonsäure (A1)	L2	75	36:64
10	A1	ent-L1	81	73.5:26.5
11	A1	L4	79	62:38
12	A1	L5	72	91:9
13 ^[d]	A1	L6	66	97.5:2.5
14	A1	L7	40	> 97.5:2.5
15	A1	L8	71	78.5:21.5
16	A1	ent-L9	25	43:57
17	A1	ent-L10	76	31:69
18	A1	L11	70	25:75

[a] Reaktionsbedingungen: 50 μmol **5a**, 5 μmol der angegebenen Carbonsäure, 5 μmol $[\eta^3\text{-cinnamyl}]PdCp$ (Cp = Cyclopentadienyl), 10 μmol L*, 1.2 Äquiv. Na_3PO_4 , 0.6 m in Cumol bei 135 °C für 12 h. [b] Ausbeute an isoliertem **9a**. [c] Durch GC an einer chiralen stationären Phase bestimmt; e.r. = (2R,3S)/(2S,3R). [d] In *p*-Xylol als Solvens.

Enantioselectivität unter Verwendung von L2 (Tabelle 1, Nr. 1–9). 9*H*-Xanthen-9-carbonsäure (A1) erwies sich als robust und lieferte konstante Selektivitäten; daher wurde sie standardmäßig bei der weiteren Evaluation der Phosphine eingesetzt. Die Größe der Etherreste am abschirmenden aromatischen Ring des Liganden ($R' = iPr$ oder Cy ist besser als $R' = Me$) hat einen Einfluss auf die Selektivität, ohne jedoch die Reaktivität des Katalysators zu beeinträchtigen. Die größeren Isopropylgruppen am Phospholan haben einen sehr starken Einfluss auf die Selektivität, verringern aber gleichzeitig die Reaktivität deutlich (Tabelle 1, Nr. 12–14). Liganden mit anderen Rückgratstrukturen, wie L8–L11 eignen sich weniger (Tabelle 1, Nr. 15–18). Die Kombination von L6 und A1 ergibt die beste Übereinstimmung und liefert **9a** in 66% Ausbeute mit e.r. 97.5:2.5 (Tabelle 1, Nr. 13). Die etwas höhere Selektivität von L7 geht auf Kosten einer geringeren Reaktivität (Tabelle 1, Nr. 14).

Der gezeigte Einfluss der Carbonsäure auf die Selektivität bekräftigte unsere Hypothese einer Weiterleitung der Chiralität des Liganden. Dies regte uns dazu an, den direkten Einfluss chiraler Carbonsäuren zu untersuchen. In der Tat konnte ein bedeutender kooperativer Effekt beim Enantiomerenpaar der Säure A2 und L2 beobachtet werden (Schema 4). So ergab das passende *S*-Isomer von A2 e.r. 82:18 zugunsten von (2*R*,3*S*)-**9a**, während das unpassende *R*-Enantiomer die Selektivität des Phosphins „überschreibt“, das Vorzeichen der Induktion umkehrt und e.r. 71:29 für (2*S*,3*R*)-**9a** liefert. Eine enantiomerenreine Carbonsäure als alleinige Chiralitätsquelle führt ebenfalls zu einer beachtenswerten asymmetrischen Induktion.^[21]

Tabelle 2 zeigt die Anwendungsbreite der Reaktion unter den davor beschriebenen optimierten Bedingungen. Im Allgemeinen lassen sich hohe Enantioselectivitäten für eine Reihe von Substraten erzielen. Außer verschiedenen Varia-

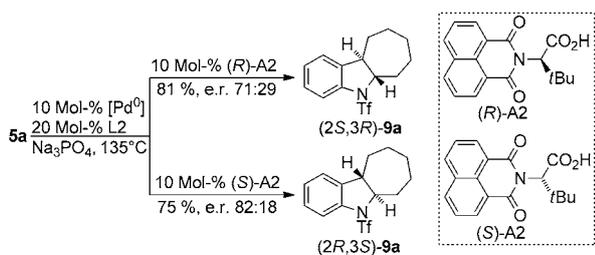
Tabelle 2: Enantioselective Synthese der Indoline **9** aus den Triflaten **5**.

Nr.	Aryltriflat 5	Indolin 9	Ausb. ^[c] [%]	e.r. ^[d]	Nr.	Aryltriflat 5	Indolin 9	Ausb. ^[c] [%]	e.r. ^[d]
1 ^[a]			66	97.5:2.5	9 ^[b]			55	94:6
2 ^[a]			54	97:3	10 ^[b]			64	96:4
3 ^[a]			46	96:4	11 ^[b]			85	86.5:13.5
4 ^[a]			75	97:3	12 ^[a]			76	97.5:2.5
5 ^[a]			64	97:3	13 ^[a]			71	97.5:2.5
6 ^[a]			58	96:4	14 ^[a]			75	98:2
7 ^[a]			74	96:4	15 ^[a]			60	97.5:2.5
8 ^[b]			57	96:4	16 ^[a,e]			70	81:19

[a] Bedingungen A: 0.1 mmol **5**, 10 μ mol A1, 10 μ mol $[(\eta^3\text{-cinnamyl})\text{PdCp}]$, 20 μ mol L7, 1.2 Äquiv. Na_3PO_4 , 0.6 M in Cumol bei 135 °C für 12 h.

[b] Bedingungen B: 0.1 mmol **5**, 5 μ mol A1, 5 μ mol $[(\eta^3\text{-cinnamyl})\text{PdCp}]$, 12 μ mol L6, 1.2 Äquiv. Na_3PO_4 , 0.6 M in *p*-Xylol bei 135 °C für 12 h.

[c] Ausbeute an isoliertem **9**. [d] Durch HPLC oder GC an einer chiralen stationären Phase bestimmt. [e] Mit L4 anstelle von L6.

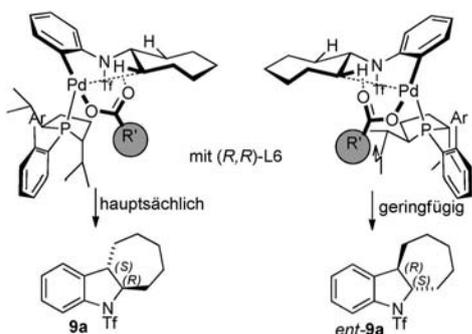


Scheme 4. Kooperative Ligandeneffekte: Dominanz der Carbonsäure.

tionen des Arylrestes wird auch ein Pyridinring als koordinierender Heterocyclus toleriert und ergibt Azaindolin **9i** (Tabelle 2, Nr. 9). Bei 4-substituierten Cyclohexylaminen reagieren sowohl *trans*-Isomer **5e** als auch *cis*-Isomer **5f** mit vergleichbaren Selektivitäten (Tabelle 2, Nr. 5 und 6). Isopropylsubstrate mit ihren enantiotopen CH₃-Gruppen eignen sich gut und liefern eine Reihe von 2-Methylindolin **9g–9n** (Tabelle 2, Nr. 7–14). Die Reaktivität konnte auch auf nicht-cyclische Methylengruppen ausgedehnt werden: So wurde beispielsweise **9o** mit hoher Selektivität erhalten (Tabelle 2, Nr. 15). Selbst in diesem Fall wurde ausschließlich das *trans*-Isomer beobachtet. Dies unterstreicht die große Bedeutung einer geeigneten Ausrichtung des Wasserstoffatoms in der reaktiven Konformation **7b** für die Reaktivität. Um dies zu prüfen, testeten wir kleinere Ringe, die ausschließlich eine *cis*-Anellierung ermöglichen. Mit verminderter Enantioselektivität cyclisierte so beispielsweise das Benzocyclopentylsubstrat **5p** glatt zu **9p** (Tabelle 2, Nr. 16).

Die relative und absolute Konfiguration der cyclisierten Produkte wurde eindeutig durch Röntgenstrukturanalyse von Indolin **9a** ermittelt.^[22] (*2R,3S*)-konfiguriertes Indolin **9a** wurde durch die Reaktion mit (*R,R*)-SagePhos [(*R,R*)-L6] erhalten. Die absolute Konfiguration kann durch den in Schema 5 gezeigten stereochemischen Pfad visualisiert werden. Der sterisch anspruchsvolle Rest der Carbonsäure orientiert sich so, dass eine Wechselwirkung mit dem sperrigen Substituenten des Phospholans vermieden wird. Somit wird vorzugsweise das Proton, das zur Bildung von (*2R,3S*)-**9a** führt, abstrahiert.

Zusammenfassend haben wir modulare einzählige Phosphine entwickelt und ihren Nutzen in Palladium-katalysierten C(sp³)-H-Aktivierungen gezeigt. Die Liganden sind sperrig und elektronenreich, aber dennoch luftstabil. Die Reaktion



Scheme 5. Plausibler stereochemischer Pfad zur Bildung von **9a**.

verläuft mit Aryltriflaten gut und ergibt das wichtige Indolingerüst mit hoher Enantioselektivität. Darüber hinaus konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass die für die Metallierung benötigte Carbonsäure in hoch kooperativer Weise am enantiobestimmenden Schritt beteiligt ist. Um die Katalyseeffizienz und Allgemeingültigkeit solcher Funktionalisierungen zu verbessern, wollen wir diesen Effekt in weiteren Studien nutzen. Des Weiteren versuchen wir, das Profil der Ligandenfamilie für weitere Reaktionen zu ermitteln.

Experimentelles

Repräsentative Vorschrift für die enantioselektive Cyclisierung (Tabelle 2, Nr. 7): [η^3 -cinnamyl)PdCp] (2.88 mg, 10.0 μ mol), A1 (2.24 mg, 10.0 μ mol), Substrat **5g** (49.1 mg, 0.10 mmol) und Natriumphosphat (19.7 mg, 0.12 mmol) wurden in einem mit Rührfisch und Septum ausgestatteten Reagenzglas eingewogen und unter Stickstoff gesetzt. L6 (8.79 mg, 20.0 μ mol) wurde als Lösung in 0.2 mL *p*-Xylol zugegeben. Die Mischung wurde entgast und anschließend auf 135 °C erhitzt. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch auf 23 °C abgekühlt, direkt durch Chromatographie an Kieselgel (EtOAc/Pentan 1:15, *R_f* = 0.45) gereinigt und ergab so 25.2 mg (74 %) **9g** mit einem e.r.-Wert von 96:4.

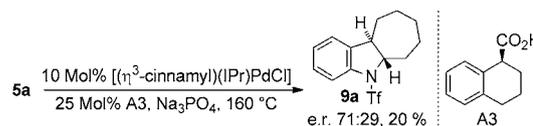
Eingegangen am 2. Dezember 2011

Online veröffentlicht am 3. Februar 2012

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · C-H-Aktivierung · Kooperative Effekte · Palladium · Phosphine

- [1] *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: A. Börner), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [2] Übersichten: a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438–6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361; b) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473; c) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50.
- [3] J. Jover, N. Fey, J. N. Harvey, G. C. Lloyd-Jones, A. G. Orpen, G. J. J. Owen-Smith, P. Murray, D. R. J. Hose, R. Osborne, M. Purdie, *Organometallics* **2010**, *29*, 6245–6258.
- [4] B. D. Chapsal, I. Ojima in *New Methodologies and Techniques for a Sustainable Organic Chemistry*, In *NATO Science Series, Vol. 246*, Springer, Heidelberg, **2008**, S. 29–54.
- [5] a) A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267–1277; b) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346–353; c) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2592–2626; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556–2588.
- [6] a) T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362; b) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- [7] a) T. Hamada, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 999–1001; b) A. Grabulosa in *P-Stereogenic Ligands in Enantioselective Catalysis*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2011**.
- [8] a) M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363–372; b) I. C. Lennon, C. J. Pilkington, *Synthesis* **2003**, 1639–1642; c) F. Guillen, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2939–2942; d) J. Holz, A. Monsees, H. Jiao, J. You, I. V. Komarov, C. Fischer, K. Drauz, A. Börner, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1701–1707.
- [9] Zwei erwähnenswerte Ausnahmen sind die von Charette et al. und von RajanBabu und Zhang entwickelten BozPhos- bzw. RajPhos-Liganden, die allerdings eine zweite, schwach koordinierende Gruppe tragen: a) A. A. Boezio, J. Pytkowicz, A. Côté, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260–14261; b) I. Bonnaventure, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330–6340; c) A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1515–1517.

- [10] Repräsentative Palladium-katalysierte Funktionalisierungen nichtaktiver C(sp³)-H-Bindungen: a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 117–119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103–105; b) O. Baudoin, A. Herrbach, F. Gueritte, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5914–5918; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736–5740; c) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543; d) R. Giri, J. Liang, J.-G. Lei, J.-J. Li, D.-H. Wang, X. Chen, I. C. Naggar, C. Guo, B. M. Foxman, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7586–7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420–7424; e) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155; f) R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115; g) X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634–12635; h) J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792–799; i) R. Giri, N. Maugele, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511; j) D.-H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190–7191; k) M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166; l) J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7024–7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892–6895; m) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654–2672; n) J. Pan, M. Su, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8806–8810; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8647–8651; o) K. J. Stowers, K. C. Fortner, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6541–6544; p) P. Novák, A. Correa, J. Gallardo-Donaire, R. Martin, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12444–12447; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12236–12239; Übersicht: q) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902–4911.
- [11] Aktuelle Übersicht über stereoselektive C-H-Aktivierungen: R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugele, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272.
- [12] Mechanistisch anders ablaufende enantioselektive Palladium-katalysierte C(sp³)-H-Funktionalisierungen: a) B.-F. Shi, N. Maugele, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4960–4964; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882–4886; b) A. Renaudat, L. Jean-Gerard, R. Jazzar, C. E. Kefalidis, E. Clot, O. Baudoin, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7419–7423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7261–7265; c) M. Wasa, K. M. Engle, D. W. Lin, E. J. Yoo, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598–19601.
- [13] Unsere Aktivitäten im Bereich enantioselektiver C-H- und C-C-Funktionalisierungen: a) T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9435–9438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9294–9297; b) T. Seiser, O. A. Roth, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6438–6441; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6320–6323; c) M. Albicker, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9303–9306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9139–9142; d) M. Waibel, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4557–4560; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4455–4458; e) T. Seiser, N. Cramer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3383–3391; f) T. Seiser, N. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5340–5342; g) D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8357–8360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8181–8184; h) T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 10361–10365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10163–10167; i) M. Waibel, N. Cramer, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 346–348; j) D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11294–11298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11098–11102.
- [14] Während unserer Arbeiten und der Vorbereitung dieses Manuskripts wurden eine Arbeit über hoch enantioselektive C(sp³)-H-Funktionalisierungen von ähnlichen Substraten mit chiralen Carbenliganden (a) M. Nakanishi, D. Katayev, C. Besnard, E. P. Kündig, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7576–7579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438–7441) und eine Studie mit Phosphinen mit geringer Anwendungsbreite (b) S. Anas, A. Cordi, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11483–11485) veröffentlicht.
- [15] a) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880–6886; b) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849; c) S. Rousseaux, S. I. Gorelsky, B. K. W. Chung, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10692–10705.
- [16] Die von Kagan et al. (Lit. [14b]) verwendeten Reaktionsbedingungen scheinen auf den ersten Blick dem CMD-Mechanismus zu widersprechen. Allerdings wird die verwendete Palladiumquelle Pd^{II}(OAc)₂ durch den Phosphinliganden zur aktiven Pd⁰-Spezies reduziert (siehe: V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5831–5832). Dies führt zu einer Monooxidation des verwendeten zweizähligen Duphos-Liganden und ergibt als aktiven Katalysator mutmaßlich eine Spezies, die mit dem einzähligen BozPhos-Liganden koordiniert ist. Bewusste Zufuhr von Luftsauerstoff oxidiert den verbleibenden Überschuss an Duphos.
- [17] a) M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497; b) M. Lafrance, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14570–14571.
- [18] D. M. Norton, E. A. Mitchell, N. R. Botros, P. G. Jessop, M. C. Baird, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6674–6680.
- [19] a) T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759–1762.
- [20] Arylbromide und andere Aminsubstituenten ergeben vergleichbare Enantioselektivitäten, allerdings bei stark verminderter Ausbeute.
- [21] In einem orientierenden Experiment stellten wir fest, dass die chirale Carbonsäure A3 als alleinige Chiralitätsquelle und ein stabilisierender achiraler Carbenligand (IPr) Indoline **9a** mit e.r. 71:29 ergeben:



- [22] Siehe Hintergrundinformationen. CCDC 852462 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.