

Asymmetrische Palladium(II)-katalysierte Kaskadenreaktion zu quartären Aminosuccinimiden über 1,4-Addition und eine Nef-artige Reaktion**

Manuel Weber, Wolfgang Frey und René Peters*

Chirale Succinimide spielen eine wichtige Rolle in den pharmazeutischen Wissenschaften.^[1] Typischerweise werden sie durch 1,4-Additionen an Maleimide synthetisiert.^[1] Die pharmakologisch bedeutsame Klasse der quartären α -Aminosuccinimide – formal Derivate von α -Alkylasparaginsäure^[2] – hat hierbei besondere Aufmerksamkeit sowohl von akademischen als auch von industriellen Laboratorien erfahren wegen ihrer Vorzüge beim Design von Medikamenten (Abbildung 1). Beispielsweise führt der Einbau von Succin-

imiden 1 in Peptidmimetika zu einer hohen Präferenz für β -Schleifen mit Typ-II/-II'-Konformationen.^[3,4] Verwandte *N*-Mesyloxysuccinimide 2 wirken als irreversible mechanismusbasierte Inhibitoren von Serinproteasen.^[5] Von besonderem Wert ist zudem Ranirestat (AS-3201), ein Aldosereductase-Inhibitor, der sich gegenwärtig im finalen Stadium von klinischen Phase-III-Studien befindet.^[6,7] α -Aminosuccinimid 3 ist hingegen ein fortgeschrittenes Intermediat in den eleganten kürzlich von Fukuyama et al. entwickelten Totalsynthesen von allen sechs Amathaspiramiden A–F.^[8,9]

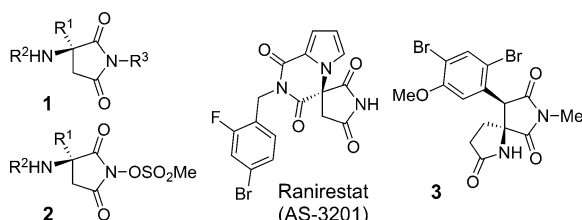
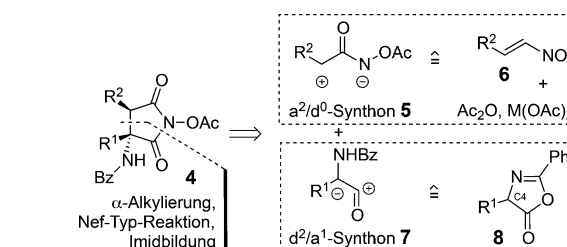


Abbildung 1. Beispiele für pharmakologisch relevante α -Aminosuccinimide. Spiroimid 3 ist eine Vorstufe der Amathaspiramide A–F.

Trotz der Bedeutung von quartären α -Aminosuccinimiden sind bislang nur wenige direkte katalytische asymmetrische Synthesemethoden für diese Verbindungsklasse bekannt.^[10] Angetrieben durch den Bedarf an effizienten Protokollen zur Synthese von Ranirestat wurden Methoden entwickelt, die eine asymmetrische Aminierung von α -carbonylierten Succinimiden ermöglichen.^[7] Wir berichten hier



Schema 1. Retrosynthetische Analyse des *N*-Acyloxysuccinimids 4.

zentrum^[12] sollte durch eine regio-, enantio- und diastereoselektive C4-Alkylierung eines Azlactons 8, das als Syntheseäquivalent eines d^2/a^1 -Synthons 7 dient, gebildet werden.^[13] Wir mutmaßten, dass Nitroolefine 6 geeignete Syntheseäquivalente für ein a^2/d^0 -Synthon 5 sein würden,^[14] da sie als Michael-Akzeptoren fungieren können^[15] und die Nitrogruppe außerdem eine Nef-artige Reaktion eingehen könnte,^[16] an der auch Ac_2O und ein Acetatsalz beteiligt sind.^[17]

Kürzlich haben wir gezeigt, dass Ferrocen-basierte Palladacyclen 1,4-Additionen von Azlactonen an Enone katalysieren.^[18] Die Azlactone konnten auch in situ aus α -Aminosäure-Vorstufen und Carbonsäureanhydriden erzeugt werden. Wir haben daher racemisches *N*-Benzoylalanin 9a als Azlactonquelle in einer Modellreaktion mit 2-Nitrostyrol (6a) untersucht (Tabelle 1). Als Präkatalysator haben wir den planar-chiralen Ferrocenbisimidazolin-Bispalladacyclus [FBIP-Cl]₂ gewählt (Abbildung 2).^[19–21] Um katalytische Aktivität zu erzielen, muss dieser dimere Komplex durch Entfernen der anderenfalls inerten Chlorid-Brücken aktiviert werden. Dies wird durch Silber-salze (AgX) in Acetonitril unter Bildung der monomeren Komplexe FBIP-X erreicht (X[–] = anionischer Ligand).^[19]

Anfängliche Versuche lieferten das 1,4-Addukt 10a mit vielversprechender Enantioselektivität als Hauptprodukt (Tabelle 1, Nr. 1–3).^[22] Nitroolefine sind bereits in katalytischen 1,4-Additionen mit Azlactonen untersucht worden, aber eine regioselektive Addition an die C4-Azlactonposition wurde bislang nur für von Phenylglycin abgeleitete Derivate erreicht.^[23] Mit dem FBIP-Katalysator wurde in der vorliegenden Studie nur das C4-Regioisomer detektiert. Bei

[*] Dipl.-Chem. M. Weber, Dr. W. Frey, Prof. Dr. R. Peters
Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
E-Mail: rene.peters@oc.uni-stuttgart.de
Homepage: <http://www.peters.oc.uni-stuttgart.de>

[**] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, PE 818/4-1).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201307334> zu finden.

Tabelle 1: Entwicklung der Titelreaktion.

Nr.	X	Y	M(OAc) _n	T [°C]	10a		4a	
					Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]	Ausb. [%] ^[a]	d.r. ^[c] ee [%] ^[b]
1 ^[d]	2	0.5	NaOAc	23	46	80	17	> 50:1 n.b.
2 ^[d]	2	2	NaOAc	23	62	83	17	13:1 n.b.
3	2	2	NaOAc	23	72	85	5	9:1 n.b.
4	5	2	NaOAc	50	14	n.b.	85	6:1 72
5	5	2	KOAc	50	17	n.b.	80	7:1 66
6	5	4	CsOAc ^[e]	50	< 2	-	91	3:1 63
7	5	2	TBAOAc	50	12	n.b.	75	4:1 61
8	5	2	Ca(OAc) ₂	50	61	85	37	> 50:1 76
9	5	2	Zn(OAc) ₂	50	70	81	29	> 50:1 69
10	5	2	Mn(OAc) ₂	50	50	81	34	> 50:1 77
11	5	5	Mn(OAc) ₂	50	5	n.b.	95	> 50:1 81

[a] Ausbeuten wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt über einen internen Standard. [b] Enantiomerenüberschüsse wurden mit HPLC bestimmt. [c] Diastereomerenverhältnisse des Rohprodukts wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [d] Die Reaktion wurde ohne *n*-Hexan durchgeführt. [e] CsOAc wurde in situ aus Cs₂CO₃ erzeugt.

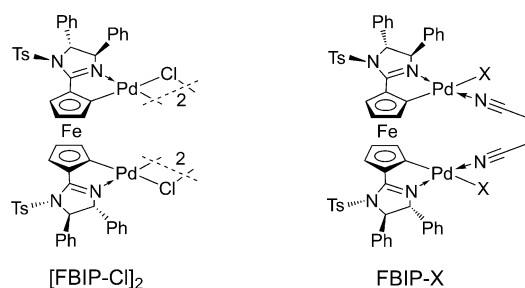


Abbildung 2. Der dimere Präkatalysator [FBIP-Cl]₂ und die monomere aktivierte Katalysatorspezies FBIP-X.

Raumtemperatur und in Abwesenheit von zusätzlichem Lösungsmittel wurde in Gegenwart von 0.5 Äquiv. NaOAc das Michael-Addukt in moderater Ausbeute gebildet. Hierbei wurde das Imid **4a** bereits als Nebenprodukt gefunden (Nr. 1). Ein Überschuss an NaOAc (2 Äquiv.) lieferte mehr 1,4-Addukt, jedoch wurde die Menge an Imid **4a** nicht gesteigert (Nr. 2). Zudem wirkte sich die größere Menge an Base negativ auf das Diastereomerenverhältnis (d.r.) von **4a** aus. Durch Zugabe von *n*-Hexan als Co-Lösungsmittel wurde der Enantiomerenüberschuss (*ee*) von **10a** leicht verbessert (Nr. 3).

Weitere Experimente zeigten, dass höhere Temperaturen und größere Mengen an Präkatalysator (5 Mol-%) sowie ein größerer Überschuss an Ac₂O das Imid **4a** als Hauptprodukt mit moderater Enantio- und Diastereoselektivität ergaben (Nr. 4). Kontrollexperimente ergaben, dass das Diastereomerenverhältnis durch eine basekatalysierte Epimerisierung vermindert wird (siehe Hintergrundinformation). Mehrere alternative Acetatsalze wurden daher untersucht (Nr. 5–10). Acetate mit stark ionischem Charakter ergaben eine unbe-

friedigende Stereoselektivität (Nr. 5–7). Die Verwendung von weniger basischen Metall(II)-acetaten resultierte dagegen in diastereomerenreinem Imid (Nr. 8–10), allerdings nur als Nebenprodukt, während das Hauptprodukt wieder **10a** war. Eine geeignete Reaktivität wurde mit einem größeren Überschuss an Mn(OAc)₂ erzielt (Nr. 11). Unter diesen Bedingungen bildete die Kaskadenreaktion das Produkt **4a** als einzelnes Diastereomer in hoher Ausbeute und mit guter Enantioselektivität.

Die optimierten Reaktionsbedingungen sind für verschiedene racemische *N*-Benzoyl-α-amino-säuren **9** und Nitroolefine **6** praktikabel (Tabelle 2). Die Imide **4** wurden stets

Tabelle 2: Katalytische asymmetrische Synthese von α-Aminosuccinimiden **4**.

Reaction scheme showing the conversion of an α -amino acid derivative (9) and a nitroalkene (6) to a cyclic product (4) under the following conditions:

- 5 Mol-% [FBIP-Cl]₂, 20 Mol-% AgOTf
- Mn(OAc)₂, Ac₂O, AcOH, *n*-Hexan, 20 h, 50 °C

The product (4) is a cyclic structure with an N-OAc group and a benzyl group (Bz').

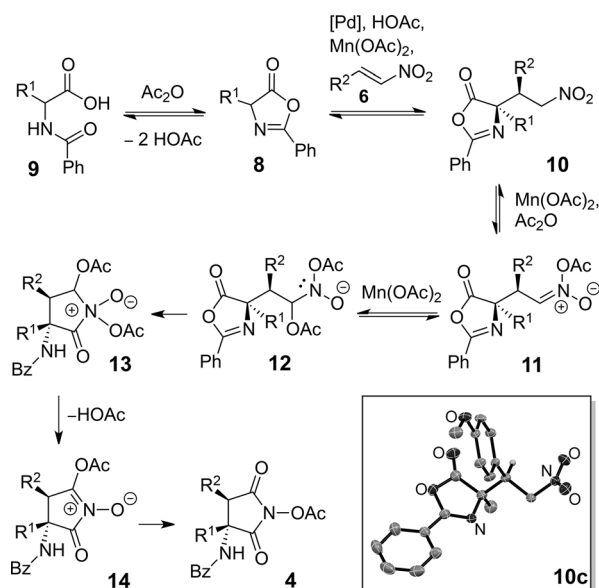
Nr.	4	R ¹	R ²	Ausb. [%] ^[a]	d.r. ^[b]	ee [%] ^[c]
1	a	Me	Ph	95	> 50:1	82
2	b	Me	4-Me-C ₆ H ₄	84	> 50:1	87
3	c	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	92	> 50:1	78
4	d	Et	Ph	83	> 50:1	91
5	e	<i>n</i> Pr	Ph	91	> 50:1	93
6	f	<i>n</i> Pr	3-Cl-C ₆ H ₄	78	> 50:1	89
7	g	<i>n</i> Pr	4-Cl-C ₆ H ₄	85	> 50:1	85
8	h	<i>n</i> Pr	4-Br-C ₆ H ₄	70	> 50:1	85
9	i	<i>n</i> Pr	4-Me-C ₆ H ₄	86	> 50:1	94
10	j	<i>n</i> Pr	4-MeO-C ₆ H ₄	78	> 50:1	92
11	k	<i>n</i> Bu	Ph	85	> 50:1	94
12	l	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	3-MeO-C ₆ H ₄	67	> 50:1	93
13	m	<i>n</i> Pr	<i>n</i> Pr	89	> 50:1	96
14	n	<i>n</i> Pr	<i>i</i> Pr	46	> 50:1	95
15	o	<i>n</i> Pr	Cyclohexyl	59	> 50:1	94

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Diastereomerenverhältnisse des Rohprodukts wurden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. [c] Enantiomerenüberschüsse wurden mit HPLC bestimmt.

diastereomerenrein mit nützlichen Ausbeuten isoliert. Mit β-Nitrostyrol stiegen die *ee*-Werte von **4** mit R¹ = Me (Nr. 1) zu Et (Nr. 4), *n*Pr (Nr. 5) und *n*Bu (Nr. 11) an. Mit einer Glutaminsäuremethylester-Seitenkette R¹ wurde hoch enantiomerenangereichertes **4l** erhalten (Nr. 12), das als fortgeschrittenes Intermediat zur (epimeren) Serie der Amathaspiramide A–F dienen könnte.^[8] An der Nitroolefinkomponente wurden elektronschiebende (Nr. 2–3, 9–10) und -ziehende Substituenten (Nr. 6–8) in *meta*- oder *para*-Position verhinderten die Produktbildung. Das Protokoll war auch mit aliphatischen Nitroolefinen kompatibel (Nr. 13–15), die die Produkte **4m–o** diastereomerenrein und mit hohem *ee* lieferten. Im Fall des unverzweigten Alkylrests R² = *n*-Propyl wurde **4m** in hoher Ausbeute und mit 96 % *ee* erhalten. Diese hohe Effizienz war unerwartet wegen der signifikanten γ-CH-Acidität des alkylsubstituierten Nitroolefins, die mit der von Azlactonen vergleichbar ist. Die Konstitution, relative und

absolute Konfiguration von **4a** wurden durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt (siehe Graphik in Tabelle 2).^[24]

Ein Mechanismus wird in Schema 2 vorgeschlagen. Die katalytische Wirkungsweise von FBIP könnte durch N-Ko-

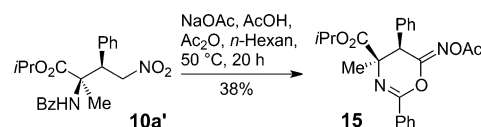


Schema 2. Vorschlag zum Mechanismus der Titelreaktion und Nachweis des Intermediates **10c** über Röntgenstrukturanalyse.

ordination des in situ erzeugten Azlactons **8** an ein Pd-Zentrum erklärt werden,^[18c] welche die für eine nachfolgende konjugierte Addition an das Nitroolefin **6** nötige Enolisierung auslöst. Es erscheint denkbar, dass diese konjugierte Addition über einen Bimetall-Aktivierungsmodus abläuft,^[25] in dem das Nitroolefin simultan als Michael-Akzeptor durch ein Pd-Zentrum aktiviert wird, da Kontrollexperimente mit 10 Mol-% von verwandten Monopalladacyclen^[26] entweder kein Produkt **4a** ergaben, oder letzteres mit nur moderater Enantioselektivität gebildet wurde (siehe die Hintergrundinformation).

Konstitution und relative Konfiguration des 1,4-Addukts **10c** wurden durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt (Schema 2).^[24] Die Annahme, dass **10** ein Intermediat auf dem Weg zu Imid **4** ist, wurde durch Kontrollexperimente bestätigt, in denen isoliertes **10a** in **4a** unter den Reaktionsbedingungen des Tandemprozesses überführt werden konnte. Die in Tabelle 1 (Nr. 4) angegebenen Bedingungen lieferten aus diastereomerenreinem **10a** (84 % *ee*) das Imid **4a** in 73 % Ausbeute (d.r. 6:1) mit 83 % *ee*. Eine *O*-Acylierung des aus **10** gebildeten Nitronats würde die dipolare Spezies **11** bilden, die eine nachfolgende 1,2-Addition von Acetat an die C=N-Bindung eingehen kann. Dadurch würde ein nucleophiles N-Zentrum in **12** erzeugt, das für eine anschließende intramolekulare Azlactonringöffnung unter Bildung des Ammoniumoxids **13** geeignet sein sollte. Diese Verbindung durchläuft vermutlich eine Eliminierung von Essigsäure unter Bildung des Iminiumoxids **14**, und ein nachfolgender Acyltransfer ergibt dann das neutrale *N*-Acetoxysuccinimid **4** nach einer Kaskade von einigen Schritten.

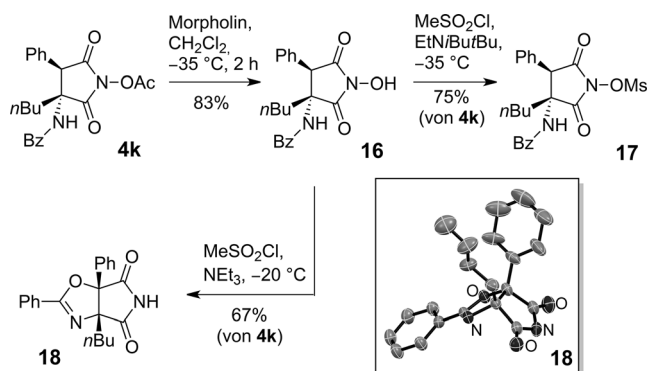
Weitere Informationen über den Reaktionsmechanismus sollten durch eine kontinuierliche NMR-Analyse erhalten werden. Da $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ paramagnetisch ist, wurde NaOAc als Base verwendet. Um die Chancen zu erhöhen, weitere Intermediate detektieren und identifizieren zu können, die auf das bestätigte Intermediat **10a** folgen, wurde letzteres als Startmaterial eingesetzt. Während des Verlaufs der Reaktion wurde jedoch ausschließlich **10a** und Produkt **4a** (einschließlich seines Epimers) detektiert (z.B. nach 1 h: 54 % **10a** plus 46 % **4a**; 3.5 h: 10 % **10a** plus 90 % **4a**). Dies zeigt an, dass die vorgeschlagene Nitronatacylierung wohl der langsamste Schritt der Sequenz ausgehend von **10a** ist.^[27] Da andere Intermediate nicht ¹H-NMR-spektroskopisch beobachtbar waren, wurde der Isopropylester **10a'** aus **10a** durch Azlactonringöffnung mit *i*PrOH hergestellt. Diese Änderung sollte eine Imidbildung verzögern, da der Ester weniger elektrophil als eine Azlactoncarbonyleinheit ist. **10a'** wurde im Anschluss in der Reaktion mit NaOAc , HOAc und Ac_2O untersucht (Schema 3).



Schema 3. Bestätigung der Nef-artigen Reaktivität durch Bildung von **15**.

Die Bildung des Iminooxazins **15** (neben nicht umgesetztem **10a'** und Spuren an **4a**) bestätigt einen Nef-artigen Reaktionsverlauf. In diesem Fall fängt die Benzamidfunktion das elektrophile α -C-Atom ab, wodurch das Nitroalkan in ein Carbonsäurederivat überführt wird.^[28]

Die Verbindungen **4** stellten sich weiterhin als wertvolle Synthesebausteine heraus, die einen Zugang zu interessanten neuen Produktklassen eröffnen (Schema 4). *N*-Hydroxyimide



Schema 4. Beispiele zur Derivatisierung der Titelverbindungen **4** und Röntgenstrukturanalyse des bicyclischen Oxazolins **18**.

16 wurde bei der Behandlung von **4k** mit Morpholin in CH_2Cl_2 bei -35°C erhalten. Es ließ sich weiter verwenden zur Herstellung des 4-substituierten Analogons **17** der bekannten „Suicide“-Inhibitoren **2** durch *O*-Sulfonylierung unter Be-

nutzung einer sterisch anspruchsvollen Base. Die N-OMs-Einheit in **17** ermöglichte außerdem den Zugang zu Succinimid **18**, in dem der Imidring über zwei benachbarte quartäre Stereozentren mit einem Oxazolin anelliert ist. Die Konstitution dieses neuartigen chiralen bicyclischen [3.3.0]-Gerüsts wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.

Zusammenfassend haben wir eine regio-, diastereo- und enantioselektive Kaskadenreaktion zur Herstellung von biologisch interessanten α -Alkyl- α -aminosuccinimiden ausgehend von einfachen Substraten entwickelt. Diese finalen Derivate von α -Alkylasparaginsäure wurden über die In-situ-Erzeugung von Azlactonen gebildet, welche eine C4-regio-selektive asymmetrische konjugierte Addition an Nitroolefine eingehen. Die Succinimid-Bildung verläuft über eine Nef-artige Transformation. Entscheidend für hohe Stereoselektivität ist der Gebrauch der Acetat-Salze zweiwertiger Metallionen, wie $\text{Mn}(\text{OAc})_2$, um eine Epimerisierung zu vermeiden. Der synthetische Wert der Produkte wurde durch einen raschen Zugang zu einem „Suicide“-Inhibitor-Analogon und einem neuartigen bicyclischen [3.3.0]-Gerüst, das zwei benachbarte quartäre Stereozentren aufweist, aufgezeigt.

Eingegangen am 20. August 2013

Online veröffentlicht am 21. Oktober 2013

Stichwörter: Azlactone · Nef-Reaktion · Nitroolefin · Palladacyclen · Quartäre Aminosäuren

- [1] a) Übersichtsartikel: P. Chauhan, J. Kaur, S. S. Chimni, *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 328; Beispiele: b) R. Shintani, W.-L. Duan, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5628; c) G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4966.
- [2] a) H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406; b) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 569.
- [3] D. Obrecht, C. Abrecht, M. Altorfer, U. Bohdal, A. Grieder, M. Kleber, P. Pfyffer, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1315.
- [4] Aminosuccinimide wirken z.B. auch krampflösend und spielen eine wichtige Rolle im Proteinspleißen und bei anderen post-translationalen Proteinmodifizierungen: a) M. Park, J. Lee, J. Choi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1297; b) Y. Shao, M.-Q. Xu, H. Paulus, *Biochemistry* **1995**, 34, 10844; c) P. E. Thompson, N. L. E. Wijaya, F. M. Ng, M. T. W. Hearn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1625.
- [5] a) W. C. Groutas, M. J. Brubaker, M. A. Stanga, J. C. Castrisio, J. P. Crowley, E. J. Schatz, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1607; b) A. D. Abell, M. D. Oldham, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1509; c) A. D. Abell, M. D. Oldham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 497.
- [6] a) T. Negoro, M. Murata, S. Ueda, B. Fujitani, Y. Ono, A. Kuromiya, M. Komiyama, K. Suzuki, J.-i. Matsumoto, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4118; b) M. Kurono, I. Fujiwara, K. Yoshida, *Biochemistry* **2001**, 40, 8216; c) V. Bril, R. A. Buchanan, *Diabetes Care* **2004**, 27, 2369; d) M. Kurono, A. Fujii, M. Murata, B. Fujitani, T. Negoro, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 338.
- [7] Ausgewählte Synthesen von AS-3201: a) M. Mashiko, K. Hara, D. Tanaka, Y. Fujiwara, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11342; b) M. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2725; c) M. Mashiko, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14990; d) B. M. Trost, M. Osipov, G. Dong, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1276; e) formale Total-synthese: R. He, X. Wang, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9608; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9466.
- [8] K. Chiyoda, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2555; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2505.
- [9] Andere Zugänge zu Amathaspiramiden: a) C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4738; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4556; b) K. Sakaguchi, M. Ayabe, Y. Watanabe, T. Okuda, K. Kawamura, T. Shiada, Y. Ohfuné, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5449.
- [10] Ein direkter Zugang zu racemischen bicyclischen Produkten: Z. Xu, F. De Moliner, A. P. Cappelli, C. Hulme, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8037.
- [11] Übersichtsartikel zu Kaskadenreaktionen: a) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, 20(4), 304; b) L. F. Tietze, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1967; c) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Huettl, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570; d) H. Clavier, H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3347; e) L.-Q. Lu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1278. Asymmetrische Mehrkomponentenreaktionen: f) C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969; g) „Catalytic Asymmetric Multi-Component Reactions“: J. Seayad, B. List in *Multicomponent Reactions* (Hrsg.: J. Zhu, H. Bienayme), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 277–299; h) E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 6358; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.
- [12] a) J. Christoffers, A. Baro, *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473.
- [13] Übersichtsartikel zu Azlactonen: a) R. A. Mosey, J. S. Fisk, J. J. Tepe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2755; b) A.-N. R. Alba, R. Rios, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 720.
- [14] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 239.
- [15] a) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [16] Übersichtsartikel zur Nef-Reaktion: a) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017; b) H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, 38, 655.
- [17] J. Guillaumel, P. Demerseman, J.-M. Clavel, R. Royer, N. Platzer, C. Brevard, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2459.
- [18] a) M. Weber, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12222; b) M. Weber, W. Frey, R. Peters, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1443; c) M. Weber, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14792; d) M. Weber, R. Peters, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10846; e) M. Weber, W. Frey, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8342; f) M. Weber, J. E. M. N. Klein, B. Miehl, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2013**, DOI: 10.1021/om400360d.
- [19] a) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1260; b) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1430; c) S. Jautze, S. Diethelm, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2009**, 28, 2001; d) S. Jautze, R. Peters, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9284; e) S. H. Eitel, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2218.
- [20] a) J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) C. J. Richards in *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: L.-X. Dai, X.-L. Hou), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 337–368.
- [21] Beispiele für aktuelle Anwendungen von Imidazolinen als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse: a) S. Nakamura, K. Hyodo, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1443; b) T. Arai, N. Yokoyama, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4989; c) Übersichtsartikel: H. Liu, D.-M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 489. Beispiele für aktuelle Anwendungen von Bisimidazolinen als

- chirale Liganden: d) H. Huang, R. Peters, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 604; e) H. Liu, D.-M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1113; f) M. Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3285; g) K. Hyodo, S. Nakamura, K. Tsuji, T. Ogawa, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385; h) M. Weiss, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2012**, *31*, 6365.
- [22] Ausgewählte Übersichtsartikel zu asymmetrischen 1,4-Additionen: a) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1688; b) A. Alexakis, J.-E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796; c) S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824; d) D. Enders, C. Wang, J. X. Liebich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058.
- [23] J. Alemán, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10958.
- [24] CCDC-936656 (**4a**), -936657 (**10c**) und -936658 (**20**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [25] Ausgewählte Übersichtsartikel zur Bimetallkatalyse: a) J. Park, S. Hong, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931; b) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117; c) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269.
- [26] a) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5823; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694; b) Z.-q. Xin, D. F. Fischer, R. Peters, *Synlett* **2008**, 1495; c) D. F. Fischer, A. Barakat, Z.-q. Xin, M. E. Weiss, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8722; d) R. Peters, Z.-q. Xin, F. Maier, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1770; e) S. H. Eitel, M. Bauer, D. Schweinfurth, N. Deibel, B. Sarkar, H. Kelm, H.-J. Krüger, W. Frey, R. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4683.
- [27] ESI-MS-Untersuchungen führten zum selben Rückschluss.
- [28] B. Mandler, U. Kazmaier, V. Huch, M. Veith, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2643. Diese Autoren ermittelten einen Nef-artigen Reaktionsweg über Nitriloxid-Intermediate. In der vorliegenden Studie könnten ebenfalls Nitriloxidintermediate auftreten, auch wenn Abfangexperimente mit Methylacrylat kein Produkt einer 1,3-dipolaren Cycloaddition ergaben.