

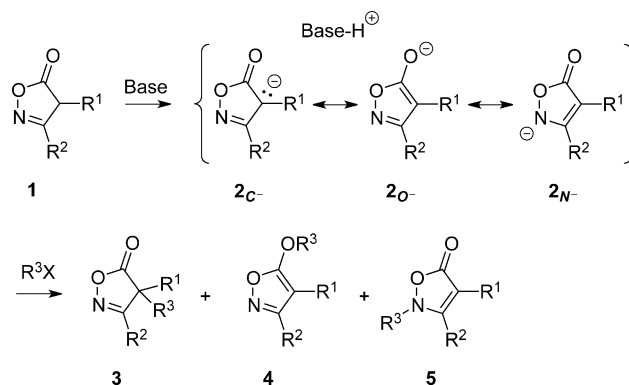
Regioselektive katalytische asymmetrische C-Alkylierung von Isoxazolinonen durch basenfreie Palladacyclus-katalysierte direkte 1,4-Addition

Tina Hellmuth, Wolfgang Frey und René Peters*

Abstract: Isoxazolinone bilden eine Klasse von Heterocyclen, die häufig bei der Entwicklung von potentiellen neuen Wirkstoffen Verwendung findet. Die cyclische Oximester-Einheit ist außerdem synthetisch wertvoll, da sie funktionelle „Stellschrauben“ beinhaltet, die den Zugang zu einer Vielzahl von wertvollen Verbindungsklassen ermöglichen, welche durch andere Methoden nur schwer zugänglich sind. Dennoch sind asymmetrische Methoden zu chiralen Isoxazolinonen offenkundig selten. Hiermit stellen wir die erste katalytische, asymmetrische Alkylierung von Isoxazolinonen zur Bildung von all-C-substituierten quartären Stereozentren vor. Die gegenwärtigen Studien wurden durch die Frage nach der Kontrolle der Regioselektivität aufgrund der Konkurrenz von verschiedenen nukleophilen Positionen angetrieben. Die Untersuchung einer direkten 1,4-Addition ließ erkennen, dass ein sterisch anspruchsvoller palladacyclischer Katalysator die Reaktivität in Abwesenheit einer Base nahezu ausschließlich zum nukleophilen C-Atom steuert, während gleichzeitig hohe Enantioselektivitäten und TONs von bis zu 1900 erreicht werden.

Cyclische fünfgliedrige Oximester, auch Isoxazolinone (systematischer Name: 4*H*-Isoxazol-5-one) genannt, wurden intensiv auf ihre attraktiven pharmakologischen Eigenschaften untersucht.^[1] Isoxazolinone **1** sind außerdem interessante Synthesebausteine, die einen schnellen Zugang zu β -Aminosäuren^[2] oder zahlreichen anderen heterocyclischen Verbindungsklassen bieten. Beispielsweise wurde kürzlich eine praktische Methode zur Generierung von Vinylnitren-Intermediaten über oxidative Addition der reaktiven N-O-Bindung an Palladium(0) zur Synthese bicyclischer Aziridine oder hochsubstituierter Pyrrole beschrieben.^[3–5]

Trotz des Wertes der Isoxazolinone für die pharmazeutische Forschung und die organische Synthese ist nur wenig über die enantioselective Synthese chiraler Derivate durch asymmetrische Katalyse bekannt.^[6] Insbesondere die Bildung von all-C-substituierten stereogenen Zentren am Ringsystem durch asymmetrische Katalyse wurde bisher noch nicht erreicht. Einer der Gründe scheint zu sein, dass Alkylierungen von Isoxazolinonen **1** über die entsprechenden Enolate **2** (Schema 1) an niedrigen Regioselektivitäten durch die Kon-



Schema 1. Bekannte Regioselektivitätsprobleme bei der Alkylierung von Isoxazolinonen **1**.^[7]

kurrenz der nukleophilen C-, N- und O-Zentren leiden, welche zur Alkylierung durch Elektrophile neigen.^[7]

Wir berichten nun über eine katalytische asymmetrische Synthese von Isoxazolinonen **3**, mit welcher all-C-substituierte quartäre Stereozentren am Heterocyclen effizient generiert werden können.^[8] Eine direkte 1,4-Addition,^[9] die durch einen planar-chiralen Palladacyclus katalysiert wird, läuft mit hohen Regio- und Enantioselektivitäten unter neutralen Bedingungen bei bemerkenswert niedrigen Katalysatorbeladungen ab.

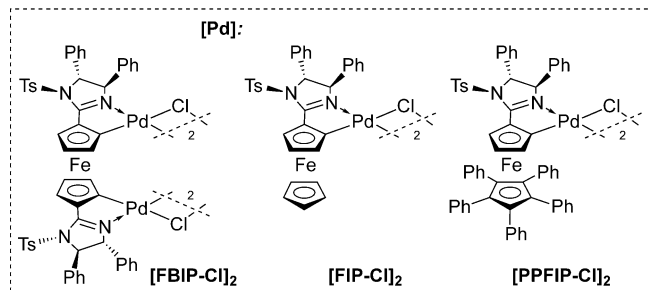
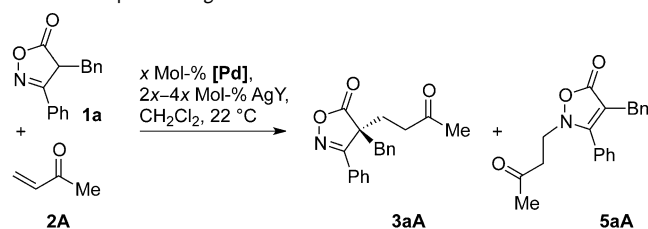
Zur Adressierung der Frage der Regio- und Enantioselectivität für diese anspruchsvolle Substratklasse wurde die Addition von Isoxazolinon **1a** an Methylvinylketon (**2a**, MVK) als Modellreaktion untersucht (Tabelle 1).^[10] Da wir kürzlich entdeckten, dass der Ferrocen-Bisimidazolin-Bispalladacyclus **[FBIP-Cl]₂**^[11,12] ein effizienter und praktikabler Präkatalysator für asymmetrische 1,4-Additionen von α -Cyanoacetaten^[13] oder Azlactonen ist,^[14] legten wir den Fokus anfangs auf dieses Katalysatorsystem.^[15,16] In der Abwesenheit eines Katalysators war die Reaktivität gering, und nur das N-alkylierte Produkt wurde nachgewiesen (Eintrag 1). Da mit 2.5 Mol-% von **[FBIP-Cl]₂** nur geringe Mengen des 1,4-Additionsprodukts **3aA** (Eintrag 2) gebildet wurden, wurde die bekannte Katalysatoraktivierung durch Silbersalze zur Entfernung der relativ inerten Chlorid-Liganden angewendet.^[11b] Die Aktivierung mit AgOTf hatte einen glatten Umsatz bei Raumtemperatur in CH₂Cl₂ zur Folge. Jedoch löste der aktivierte Katalysator hauptsächlich die N-Alkylierung aus, und das überschüssige C-Alkylierungsprodukt wurde in nahezu racemischer Form gebildet (Eintrag 3). Dagegen führten anionische Liganden mit höherer Lewis-Basizität wie Tosylat (Eintrag 4) oder Heptafluorbutyrat (Eintrag 5) zu einer Präferenz für das C-Alkylierungspro-

[*] Dipl.-Chem. T. Hellmuth, 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>



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201410933> zu finden.

Tabelle 1: Optimierung der Modellreaktion.



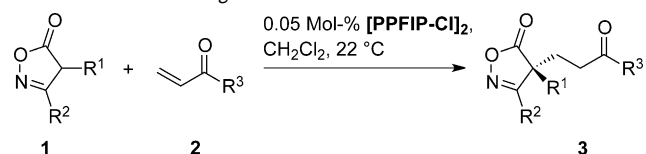
#	[Pd]	x Mol-%	Y	Ausbeute 3 aA [%] ^[a]	Ausbeute 5 aA [%] ^[a]	ee 3 aA [%] ^[b]
1	—	—	—	0	5	—
2	[FBIP-Cl] ₂	2.5	—	20	6	13
3	[FBIP-Cl] ₂	2.5	OTf	29	71	10
4	[FBIP-Cl] ₂	2.5	OTs	70	26	37
5	[FBIP-Cl] ₂	2.5	O ₂ CCF ₃	92	8	–27
6	[FIP-Cl] ₂	2.5	OTs	94	6	43
7	[FIP-Cl] ₂	2.5	O ₂ CCF ₃	98	2	–34
8	[PPFIP-Cl] ₂	2.5	OTs	93	7	78
9	[PPFIP-Cl] ₂	2.5	O ₂ CCF ₃	96	4	80
10	[PPFIP-Cl] ₂	2.5	OAc	95	5	85
11	[PPFIP-Cl] ₂	2.5	ClO ₄	93	6	85
12	[PPFIP-Cl] ₂	0.05	ClO ₄	95	5	95
13	[PPFIP-Cl] ₂	0.05	—	93	7	97

[a] Ausbeute mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt über einen internen Standard. [b] Enantiomerenüberschuss über HPLC bestimmt. Ein Minuszeichen bedeutet, dass das (*R*)-Enantiomer im Überschuss gebildet wurde.

dukt, jedoch blieb die Enantioselektivität moderat. Interessanterweise ist die absolute Konfiguration des Hauptenantiomers von der Wahl des anionischen Liganden abhängig, wobei mit Carboxylaten bevorzugt das (*R*)-Antipode (*ent*)-**3aA** entsteht.

Das gleiche Phänomen ergab sich mit dem Mono-Pd-Präkatalysator [FIP-Cl]₂ der mit unterschiedlichen Silber-salzen aktiviert wurde (Tabelle 1, Einträge 6 und 7).^[17] In diesen Fällen wurde eine hohe Regioselektivität mit einer starken Bevorzugung des C-Alkylierungsprodukts gefunden, aber das Produkt wurde weiterhin mit nur moderater Enantioselektivität gebildet. Mit einem sterisch anspruchsvolleren Pentaphenylferrocen-Gerüst wie in [PPFIP-Cl]₂^[17,18] war es möglich, die Enantioselektivität signifikant zu steigern (Eintrag 8). Abermals wurden verschiedene Silbersalze zur Katalysatoraktivierung von [PPFIP-Cl]₂ (Einträge 8–11) überprüft.^[17,18] Mit diesem Präkatalysator wurde nur das (*S*)-Enantiomer in großem Überschuss gebildet, unabhängig vom Silbersalz. Da die konjugierten Additionen gewöhnlich mit vollständigem Umsatz in weniger als 1 h bei Verwendung von 2.5 Mol-% des Präkatalysators ablaufen, wurden deutlich

Tabelle 2: Untersuchung der Substratbandbreite.



#	3	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	3aA	Bn	Ph	Me	93	96
2	3bA	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-Me	Ph	Me	93	96
3	3cA	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-OMe	Ph	Me	94	93
4	3dA	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-NO ₂	Ph	Me	79	96
5	3eA	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-NO ₂	Ph	Me	71	86
6	3fA	CH ₂ -2-Naphthyl	Ph	Me	89	98
7	3gA	Ph	Ph	Me	77 ^[c]	87
8	3hA	Me	Ph	Me	89	79
9	3iA	<i>n</i> -Pr	Ph	Me	95	85
10	3jA	Bn	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	86	94
11	3kA	Bn	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	83	80
12	3lA	Bn	3-MeO-C ₆ H ₄	Me	86	96
13	3mA	Bn	Me	Me	92 ^[f]	68
14	3oD		(CH ₂) ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	88 ^[e]	93
15	3aB	Bn	Ph	Et	92 ^[d]	90
16	3aC	Bn	Ph	Ph	92 ^[e]	91
17	3aD	Bn	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	96 ^[f]	97
18	3aE	Bn	Ph	(CH ₂) ₂ Ph	94 ^[f]	96

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt **3** (0.5 mmol Ansatz). [b] Enantiomerenüberschuss des isolierten Produkts über HPLC bestimmt.

[c] 0.15 Mol-% [PPFIP-Cl]₂ wurden eingesetzt. [d] 0.2 Mol-% [PPFIP-Cl]₂ wurden eingesetzt. [e] 0.5 Mol-% [PPFIP-Cl]₂ wurden eingesetzt.

[f] 1.0 Mol-% [PPFIP-Cl]₂ wurden eingesetzt.

niedrigere Katalysatorbeladungen untersucht. Eine Beladung von lediglich 0.05 Mol-% führte immer noch zu sehr hohen Ausbeuten des C-Alkylierungsprodukts bei noch gesteigerter Enantioselektivität (Eintrag 12). Überraschenderweise hat sich in diesem Fall sogar der nicht-aktivierte Katalysator bei einer Beladung von 0.05 Mol-% als effizient erwiesen (Eintrag 13). Dies steht im Gegensatz zu der großen Mehrheit von Reaktionen, die zuvor von uns mit diesem Katalysatortyp beschrieben wurden und die den Chlorid-Austausch für eine ausreichende Reaktivität benötigen, um die Substratkoordination zu erleichtern.^[17–19]

Die optimierten Bedingungen wurden anschließend auf verschiedene Substrate angewendet (Tabelle 2). Eine Reihe von Isoxazolinonen **1a–f** mit unterschiedlichen elektronenziehenden oder -schiebenden Substituenten in *meta*- oder *para*-Position eines benzylichen Rests R¹ ergab erfreuliche Ergebnisse hinsichtlich der Reaktivität (Ausbeute: 71–94%) und Enantioselektivität (*ee* = 86–98%) mit 0.05 Mol-% [PPFIP-Cl]₂ bei 22 °C (Einträge 1–6). Auch ein aromatischer Rest R¹, direkt an die 4-Position am Isoxazolinon gebunden, wurde unter den Reaktionsbedingungen toleriert (Eintrag 7). Außerdem konnten mit Alkylgruppen wie Methyl und *n*-Propyl hohe Reaktivitäten und nützliche Enantioselektivitäten mit niedrigen Katalysatorladungen erreicht werden (Einträge 8 und 9). Auch der Rest R² an der 3-Position der Isoxazolinone konnte modifiziert werden. Mit π -Akzeptoren (Eintrag 10), π -Donoren (Eintrag 11) sowie σ -Akzeptoren (Eintrag 12) an der aromatischen Einheit war die Effizienz

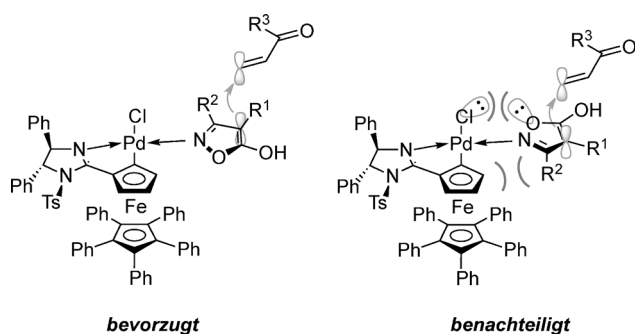
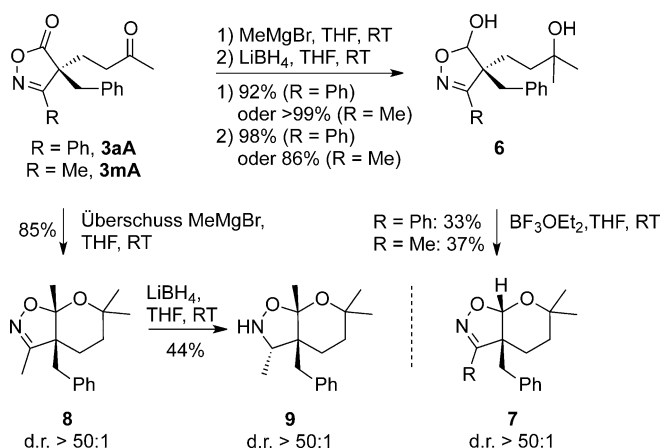


Abbildung 1. Mechanistisches Modell zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs der 1,4-Addition. Links: bevorzugte reaktive Konformation; rechts: benachteiligte Konformation aufgrund sterischer und elektrostatischer Abstoßung.

der Reaktion stets hoch. Der *p*-OMe-Substituent führte zu einer etwas niedrigeren Enantioselektivität. Auch Alkylreste, die direkt an die 3-Position des Isoxazolinons gebunden sind, können eingesetzt werden. Während für das Substrat mit der kleinen Methylgruppe das C-Alkylierungsprodukt **3mA** mit nur moderater Enantioselektivität erhalten werden konnte (Eintrag 13), wurde das bicyclische Produkt **3oD** in hoher Ausbeute und mit einem *ee* von 93% gebildet (Eintrag 14). Sowohl Alkyl- als auch Arylgruppen wurden als Reste R³ der Vinylketon-Substrate toleriert (Einträge 15–18).

Produktkonstitution und die absolute Konfiguration wurden anhand der Verbindungen **3ma** und **3gA** durch Einkristallstrukturanalyse bestimmt (siehe Hintergrundinformationen).^[20] Die bevorzugte (*S*)-Konfiguration steht im Einklang mit dem mechanistischen Vorschlag, der in Abbildung 1 gezeigt ist. Wir nehmen an, dass das N-Zentrum des racemischen Isoxazolinons **1** an den azaphilen Katalysator koordiniert. In C,N-Palladacyclus-Komplexen nehmen neutrale Substrate für gewöhnlich bevorzugt die *trans*-Position zum N-Donor ein.^[11,12,18] Durch die Koordination des pronukleophilen Substrats wird die Enolisierung ausgelöst. Vermutlich liegt die Ebene des achiralen, heteroaromatischen Enols nahezu koplanar zur quadratisch-planaren Koordinations-sphäre des Pd^{II}-Zentrums, um die Abstoßung mit dem sterisch anspruchsvollen Ph₅C₅[−]-Zuschauerliganden zu minimieren. Die beiden möglichen Grenzkonformationen sind in Abbildung 1 gezeigt. Diejenige auf der linken Seite steht im Einklang mit der gefundenen absoluten Konfiguration. Es scheint plausibel, dass diese die reaktive Konformation ist, weil sich bei der anderen Konformation auf der rechten Seite abstoßende sterische Wechselwirkungen zwischen R² und dem Ferrocengerüst und zusätzlich abstoßende elektrostatische Wechselwirkungen zwischen einem nicht-bindenden Orbital vom O(1)-Atom und dem anionischen Chlorid-Liganden ergeben. Der Angriff des Vinylketons sollte von der *exo*-Seite erfolgen, da die *endo*-Seite durch das Pentaphenylferrocen-Gerüst abgeschirmt ist. Dieses Arbeitsmodell kann 1) den positiven Effekt des Ph₅C₅[−]-Zuschauerliganden, 2) die sinkenden *ee*-Werte mit einem kleineren Rest R² wie Methyl (Tabelle 2, Eintrag 13) und 3) niedrigere *ee*-Werte mit größeren Pd-Liganden wie Tosylat erklären (Tabelle 1, Eintrag 9).



Schema 2. Synthese von enantiomerenangereicherten Tetrahydro- und Hexahydro-4H-pyrano[3,2-d]isoxazolen.

Aufgrund der dichten Funktionalisierung der Produkte können weitere synthetische Umwandlungen ins Auge gefasst werden und wurden bereits bei racemischen 1,4-Additionsprodukten **3**, einschließlich der Synthese von β -Aminosäuren, gezeigt.^[2–4,21] Um den synthetischen Nutzen der skalemischen Produkte **3** zu bestätigen, haben wir eine der bekannten Sequenzen für die enantiomerenangereicherten Verbindungen **3aA** und **3mA** wiederholt, um bicyclische Acetale **7** herzustellen (Schema 2).^[2] Verbindungen mit Tetrahydro-4H-pyrano[3,2-d]isoxazol-Gerüst sind für die Entwicklung neuer Herbizide von Interesse^[22] bzw. zeigen antibakterielle und antiprotozoale Aktivität,^[23] aber standen (unseres Wissens) bisher noch nicht in enantiomerenangereicherter Form zur Verfügung. **7** konnte in drei Schritten in enger Analogie zu dem bekannten Protokoll^[2] ausgehend von einer regioselektiven Grignard-Addition an die Ketofunktion und anschließende regioselektive Reduktion der Isoxazolinon-Carbonylgruppe mittels LiBH₄ synthetisiert werden. Cyclisierung mit BF₃·OEt₂ lieferte die diastereomerenreinen Zielverbindungen in moderaten Ausbeuten. Darüber hinaus fanden wir, dass bei Behandlung von **3mA** mit einem Überschuss an Grignard-Reagens direkt das bicyclische Acetal **8** mit zwei benachbarten quartären Stereozentren in einem einzigen Schritt mit hoher Ausbeute und Diastereoselektivität gebildet wird. Reduktion der C=N-Bindung wurde durch LiBH₄ erreicht und lieferte das Isoxazolidin **9** mit drei benachbarten Stereozentren.^[24]

Zusammenfassend berichten wir die ersten Fälle enantioselektiver C-Alkylierung von Isoxazolinonen zur Bildung von *all*-C-substituierten quartären Stereozentren. Das Problem der Regioselektivitätskontrolle konnte durch Verwendung planar-chiraler Monopalladacyclus-Katalysatoren gelöst werden. Hohe Enantioselektivitäten wurden durch Verwendung eines sterisch anspruchsvollen Pentaphenylferrocen-Gerüsts erzielt. Es wird angenommen, dass die einfach zugänglichen racemischen heterocyclischen Substrate hervorgerufen durch den Palladacyclus enolisieren, in Abwesenheit jeglicher zusätzlicher Reagentien. Diese milden Bedingungen und der Einsatz sehr niedriger Katalysatorladungen minimieren ungewünschte Nebenreaktionen und erlau-

ben eine hohe Atomökonomie in einer direkten 1,4-Addition an Vinylketone. Da die häufig notwendige Aktivierung der Palladacyclen durch Chlorid-Ligandaustausch unter Verwendung von Silbersalzen in der jetzigen Studie nicht erforderlich ist, ist die Reaktion in der Durchführung bemerkenswert einfach und könnte daher zum weiteren Fortschritt bei der Erforschung von Isoxazolinonen in den pharmazeutischen Wissenschaften beitragen.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die katalytische asymmetrische Michael-Addition von Isoxazol-5(4*H*)-onen **1** an Vinylketone **2**: Zum entsprechenden Isoxazol-5(4*H*)-on (**1**, 1 Äquiv., 0.5 mmol) wurde eine Lösung von [PPFIP-Cl]₂ (0.05–1.00 Mol-%) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) und anschließend das entsprechende Vinylketon (**2**, 2 oder 4 Äquiv., 1.0 oder 2.0 mmol) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt chromatographisch aufgereinigt (Silica, Petrolether/Ethylacetat: 4/1).

Eingegangen am 11. November 2014

Online veröffentlicht am 22. Dezember 2014

Stichwörter: Ambidoselektivität · Asymmetrische Katalyse · Ferrocen · Palladacyclen · Quartäre Stereozentren

- [1] Repräsentative Beispiele: a) Wirkstoffe gegen Fettleibigkeit: B. Kafle, N. G. Aher, D. Khadka, H. Park, H. Cho, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2073; b) anti-androgene Aktivität gegen Tumorzellen: T. Ishioka, A. Kubo, Y. Koiso, K. Nagasawa, A. Itai, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1555; c) T. Ishioka, A. Tanatani, K. Nagasawa, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2655; d) tumortherapeutische und antibakterielle Aktivität: M. S. Chande, R. S. Verma, P. A. Barve, R. R. Khanwelkar, R. B. Vaidya, K. B. Ajaikumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1143; e) Inhibitoren der Proteinkinase C: J. P. Demers, W. E. Hageman, S. G. Johnson, D. H. Klaubert, R. A. Look, J. B. Moore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2451.
- [2] a) S. Batra, M. Seth, A. P. Bhaduri, *J. Chem. Res. Synop.* **1992**, 139; b) S. Batra, M. Seth, A. P. Bhaduri, *J. Chem. Res. Miniprint* **1992**, 1025.
- [3] a) K. Okamoto, T. Oda, S. Kohigashi, K. Ohe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11470; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11672; b) K. Okamoto, T. Shimabayashi, E. Tamura, K. Ohe, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1490.
- [4] a) Zugang zu Oxazinonderivaten: E. M. Beccalli, A. Marchesini, M. L. Gelmi, T. Pilati, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1666; b) Isochinoline: P. C. Too, Y.-F. Wang, S. Chiba, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5688.
- [5] Untersuchung von nichtlinearen optischen Eigenschaften: M. González, J. L. Segura, C. Seoane, N. Martín, J. Garín, J. Orduna, R. Alcalá, B. Villacampa, V. Hernández, J. T. López Navarrete, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8872.
- [6] W.-T. Meng, Y. Zheng, J. Nie, N.-Y. Xiong, J.-A. Ma, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 559.
- [7] a) 1,4-Additionen: Lit. [2]; b) Pd-katalysierte allylische Substitution: M. Moreno-Manas, M. Pérez, R. Pleixats, *Tetrahedron* **1994**, 50, 515; c) Alkylierung mit Alkylhalogeniden: M. Atfani, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3184; d) Alkylierung mit Diazomethan: F. De Sarlo, *Tetrahedron* **1967**, 23, 831; e) R. Jacquier, C. Petrus, F. Petrus, J. Verducci, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 7, 2690.
- [8] a) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) J. Christoffers, A. Baro, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1473.
- [9] Ausgewählte Übersichten zu 1,4-Additionen: a) J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1688; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1726; b) J. Christoffers, G. Koripelly, A. Rosiak, M. Rössle, *Synthesis* **2007**, 1279.
- [10] Nicht-enantioselektive 1,4-Addition an Enone: siehe Lit. [1d] und F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, R. Romeo, *Synthesis* **2002**, 116.
- [11] a) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1260; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1282; 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.
- [12] Übersicht über Palladacyclen: a) J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) Ferrocen-basierte Palladacyclen: C. J. Richards in *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: L.-X. Dai, X.-L. Hou), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 337–368; c) R. Peters, D. F. Fischer, S. Jautze, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 33, 139.
- [13] a) S. Jautze, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9284; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 9424; b) S. H. Eitel, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2218.
- [14] 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, W. Frey, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8342; e) M. Weber, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13223; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 13465.
- [15] Ausgewählte Anwendungen von Imidazolinonen als chirale Liganden: a) S. Nakamura, K. Hyodo, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1443; b) H. Huang, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 604; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 612; c) H. Liu, D.-M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1113; d) M. Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3285; e) K. Hyodo, S. Nakamura, K. Tsuji, T. Ogawa, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3385; f) M. Weiss, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2012**, 31, 6365; g) T. Hellmuth, S. Rieckhoff, M. Weiss, K. Dorst, W. Frey, R. Peters, *ACS Catal.* **2014**, 4, 1850; h) K. Hyodo, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10337; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 10483; i) K. Hyodo, M. Kondo, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4128; j) S. Nakamura, K. Hyodo, M. Nakamura, D. Nakane, H. Masuda, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7304.
- [16] *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: L.-X. Dai, X.-L. Hou), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [17] a) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5694; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5823; b) D. F. Fischer, A. Barakat, Z.-q. Xin, M. E. Weiss, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8722.
- [18] a) D. F. Fischer, Z.-q. Xin, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7704; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7848; b) R. Peters, Z.-q. Xin, F. Maier, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1770; c) 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; d) M. Weber, R. Peters, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10846.
- [19] Für eine Ausnahme, siehe: J. M. Bauer, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7634; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 7764.
- [20] CCDC 1029165 (**3mA**) und 1029168 (**3GA**) 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. Die Konfiguration der anderen Produkte **3** wurde in Analogie unter Annahme eines uniformen Reaktionspfads zugeordnet.
- [21] M. Shibuya, S. Kubota, *Heterocycles* **1980**, 14, 601.

- [22] a) A. VanAlmsick, L. Willms, T. Auler, H. Bieringer, F. Thuerwaechter, PCT Int. Appl. WO 2002018352A1 20020307, **2002**; b) H. Hagen, U. Eichenauer, P. Plath, N. Meyer, B. Wuerzer, Ger. Offen. DE 3541722A1 19870527, **1987**.
- [23] a) P. Kulsa, C. S. Rooney, U.S. Patent US 3915978A 19751028, **1975**; b) P. Kulsa, C. S. Rooney, U.S. Patent US 4010176A 19770301, **1977**.
- [24] a) Zur N-O-Bindungsspaltung der Isoxazolidinone zu β -Aminosäuren, siehe: T. Tite, M. Sabbah, V. Levacher, J.-F. Brière, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11569; b) für einen enantioselektiven Zugang zu chiralen Isoxazolidinonen, siehe: S. Postikova, T. Tite, V. Levacher, J.-F. Brière, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2513.
-