

Palladacyclus-katalysierte, hoch enantioselektive Arylierung von Iminen mit Arylboroxinen ohne Verwendung einer exogenen Base^{**}

Carmen Schrapel und René Peters*

Abstract: Enantiomerenreine Benzylamine sind für die Wirkstoffentwicklung von großer Bedeutung. Ein leicht zugänglicher, planar-chiraler, Ferrocen-basierter Palladacyclus erwies sich als sehr effizienter enantioselektiver Katalysator zur Bildung *N*-substituierter benzylischer Stereozentren durch Beschleunigung der 1,2-Addition von Arylboroxinen an aromatische und aliphatische Imine. Für Aldimine war kein Einsatz einer exogenen Base zur Aktivierung des Boroxins erforderlich, wenn Acetat als anionischer Ligand verwendet wurde. Verbreitete Probleme, wie Aryl-Aryl-Homokupplungen und die Imin-Hydrolyse, konnten vollständig vermieden werden, letztere sogar ohne Einsatz von Molekularsieb.

Chirale, α -verzweigte Benzylamine bilden ein wichtiges Strukturmotiv in Arzneimittelwirkstoffen wie Cetirizin^[1] und Sertraline (beide von Pfizer; Abbildung 1).^[2] Angetrieben vom pharmazeutischen Nutzen enantiomerenreiner Benzylamine hat sich die Arylierung von Aldiminen als vielversprechende

Katalysatoren für diese Umsetzung.^[8,9] Generell haben Pd^{II}-katalysierte Additionen von Arylboronsäuren an Aldimine den Nachteil der unerwünschten Imin-Hydrolyse und benötigen für akzeptable Ausbeuten den Einsatz von Molekularsieb.^[8a,b,f] Eine Leistungsfähigkeit wie die von Rh-Katalysatoren konnte mit Pd-Katalysatoren bisher nicht erreicht werden, weder bei der Enantioselektivität noch bei der Aktivität.^[8] Pd-Katalysatoren mit vergleichbarer Effektivität würden eine vielversprechende Alternative bieten, da Rh teurer als Pd ist.^[10]

Wir berichten nun von einem in unserer Gruppe entwickelten, planar-chiralen Ferrocen-Imidazolin-Palladacyclus (FIP),^[11a,b] der sich als potenter Pd-Katalysator für die Arylierung von Iminen mit Arylboroxinen herausgestellt hat und den Zugang zu einer Vielzahl von Benzylaminen in nahezu enantiomerenreiner Form eröffnet. Für die hohe Leistungsfähigkeit ist der Einsatz von Acetat als anionischer Ligand wichtig, wodurch die Reaktion ohne stöchiometrische Mengen einer exogenen Base, die oft zur Initiierung der Transmetallierung des Aryl-Rests von Bor zu Palladium benötigt wird,^[12] durchgeführt werden kann.

Alle Pd-Komplexe, die bisher als Katalysator für die enantioselektive Arylierung von Iminen mit Arylboronsäure-Derivaten beschrieben wurden, verwenden nach unserem Wissen neutrale zweizähnige Liganden zur Koordination an das Pd^{II}-Zentrum.^[8,9] Außer vom generellen Problem der Imin-Hydrolyse wurde auch von unerwünschten Bisaryl-Homokupplungsprodukten (Ar-Ar) berichtet, die durch Bildung neutraler Bisaryl-Pd^{II}-Intermediate^[8] und anschließende reduktive Eliminierung entstehen. Dadurch bildet sich Pd⁰ unter Verlust von aktivem Katalysator. Die Verwendung von Palladacylen als Katalysatoren, bei denen Pd^{II} von einem monoanionischen C,N-Liganden koordiniert wird,^[13] könnte hingegen die Bildung unerwünschter Bisaryl-Pd^{II}-Intermediate verhindern, da eine zweite Transmetallierung durch Bildung eines anionischen Pd-Zentrums erschwert würde.

C,N-Palladacylen bieten zusätzlich den Vorteil, dass die Position verschiedener Liganden oftmals kontrolliert werden kann, da neutrale Liganden (Substrate) bevorzugt eine Position *trans* zum N-Donor einnehmen, wohingegen anionische Liganden *trans* zum C-Donor binden.^[13] Unter Verwendung eines planar-chiralen Palladacyclus nahmen wir aufgrund dieser bevorzugten Anordnung hohe Enantioselektivitäten an.^[14] Um unsere Hypothese zu belegen, wurde die Addition von Ph-B(OH)₂ (**2a**) an *N*-Tosylimin **1a** untersucht (Tabelle 1). Das Produkt **4a** wurde bereits als nützliche Vorstufe von Cetirizin identifiziert.^[7g]

Metallocen-Imidazolin-Palladacylen wurden von unserer Forschungsgruppe bereits für verschiedene katalytische Reaktionstypen als effiziente Katalysatoren verwendet.^[11,15,16]

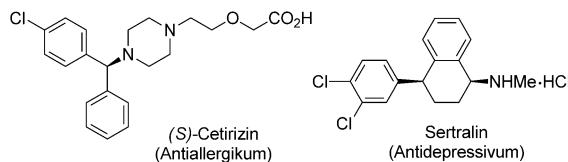


Abbildung 1. Beispiele für chirale Benzylamine als Wirkstoff.

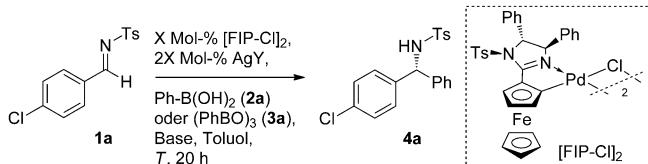
Methode zum Aufbau N-substituierter benzylischer Stereozentren etabliert. Verschiedene Aryl-Metall-Reagentien auf Zink-,^[3] Titan-,^[4] und Zinn-Basis^[5] wurden bereits eingesetzt. Die Verwendung von Arylboronsäure-Derivaten wurde ebenfalls intensiv untersucht, begünstigt durch deren Stabilität, Verträglichkeit mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen, einfache Herstellung, kommerzielle Verfügbarkeit und relativ niedrige Preise.^[6] Rhodium-Komplexe erwiesen sich als vielseitigste Katalysatoren für die asymmetrische Arylierung von Aldiminen mit Arylboronsäuren.^[6,7] Des Weiteren gibt es einige Berichte zur Verwendung von Palladium(II)-

[*] Dipl.-Chem. C. Schrapel, Prof. Dr. R. Peters
Universität Stuttgart, Institut für Organische Chemie
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
E-Mail: rene.peters@oc.uni-stuttgart.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (PE 818/4-1 und PE 818/4-2) finanziert. Wir danken Dr. Wolfgang Frey (Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart) für die Kristallstrukturanalysen.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201501846> zu finden.

Tabelle 1: Entwicklung der Modellreaktion.



X	Y	2a oder 3a	Base ^[a] (Äquiv.)	Additiv	T [°C]	Ausb. 4a [%] ^[b]	Hydro- lyse [%] ^[b]	ee 4a [%] ^[c]
1	6	OTf	2a (2)	KF	4-Å-MS	20	92	>99
2	1	OTf	2a (2)	KF	4-Å-MS	20	74	>99
3	1	–	2a/3a (2)	KF	4-Å-MS	20	<1–92	<1–7 >99
4	1	OAc	3a (1)	NaOAc	–	20	25	<1 >99
5	1	OAc	3a (1)	–	–	20	2	<1 n.b.
6	1	OAc	3a (1)	–	–	70	99	<1 >99
7 ^[d]	1	OAc	3a (1)	–	–	65	99	<1 >99

[a] Verwendung von 1 Äquiv. [b] Bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohprodukts mit Mesitylen als internem Standard. [c] Bestimmt mittels HPLC.
[d] Die Reaktion wurde in Chlorbenzol durchgeführt. OTf = F_3CSO_3 .

Mit $[\text{FIP-Cl}]_2$ (6 Mol-%) – aktiviert mit AgOTf (12 Mol-%) zur Entfernung der Chlorid-Brücken und Erleichterung der Substrat-Koordination^[11] – konnte das Produkt **4a** in nahezu enantiomerenreiner Form gebildet werden (Tabelle 1, Nr. 1). Diese Testreaktion wurde bei 20 °C in Toluol mit aktiviertem 4-Å-Molekularsieb (MS) und KF als stöchiometrischer Base durchgeführt.^[17] Mit einer Präkatalysatorladung von 1 Mol-% konnte die Hydrolyse nicht mehr unterdrückt werden (Tabelle 1, Nr. 2). Dieses Problem schien zunächst durch den direkten Einsatz von $[\text{FIP-Cl}]_2$ (1 Mol-%) ohne Aktivierung mit einem Silbersalz gelöst zu sein. Mit Boronsäure **2a** wurde das Produkt in nahezu enantiomerenreiner Form gebildet (Tabelle 1, Nr. 3).

Es wurde allerdings beobachtet, dass die Reaktivität stark von der Reinheit der Boronsäure abhängt. Die Analyse verschiedener neuer Chargen von **2a** – bezogen von mehreren kommerziellen Anbietern – zeigte, dass **2a** sehr oft unterschiedliche Mengen des entsprechenden Boroxins enthält. Teilweise enthielten als Boronsäure **2a** ausgewiesene, kommerziell erworbene Chargen fast ausschließlich Boroxin **3a**, was unter Bedingungen gemäß Tabelle 1, Nr. 3 kein Produkt ergab. Generell verschlechterte sich die Ausbeute mit steigendem Anteil von **3a**.^[18] Die Verwendung von reinem **3a** scheiterte auch mit erhöhter Katalysatorladung von 6 Mol-%. Um durch verschiedene Zusammensetzungen kommerzieller Boronsäuren verursachte Reproduzierbarkeitsprobleme zu umgehen, hielten wir die Entwicklung einer Methode unter Nutzung von Arylboroxinen dennoch für vielversprechender.

Da die Reaktivität von **3a** deutlich geringer war als die von **2a**, wurde vermutet, dass die Transmetallierung mit **3a** langsamer abläuft. Wir nahmen an, dass ein anionischer Ligand am Pd-Zentrum, der eine genügend hohe Lewis-Basisität für eine zusätzliche Koordination an das Boroxin aufweist, die Transmetallierung erleichtern könnte (ähnlich zum „Oxo-Palladium-Pfad“).^[17,19] Vielversprechende Ergebnisse wurden mit Acetat als Ligand erzielt.^[20] Bei 20 °C konnte **4a** in Gegenwart von stöchiometrischen Mengen NaOAc in nahezu enantiomerenreiner Form erhalten werden (Tabelle 1, Nr. 4). In Abwesenheit von NaOAc wurde keine Reaktivität

beobachtet (Tabelle 1, Nr. 5), jedoch konnte **4a** bei erhöhter Temperatur auch in Abwesenheit der Base in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Tabelle 1, Nr. 6). Die Untersuchung verschiedener Silbersalze zur Entfernung der Chlorid-Brücken zeigte, dass die Natur des anionischen Liganden für die Reaktivität ausschlaggebend ist. Mit weniger Lewis-basischen Anionen wie Triflat und Trifluoracetat wurden nur geringe Mengen Produkt gebildet (nicht gezeigt). Mit Chlorbenzol als Lösungsmittel wurde eine leicht erhöhte Reaktivität beobachtet. Unter ansonsten unveränderten Bedingungen wurde das Produkt bei 65 °C in fast quantitativer Ausbeute und mit > 99 % ee gebildet (Tabelle 1, Nr. 7).^[21]

Die optimierten Bedingungen wurden anschließend auf andere Imine und Boroxine angewendet (Tabelle 2). In allen 21 Beispielen wurden die Produkte in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten. Imin-Hydrolyse wurde kaum beobachtet. Bei den meisten Beispielen wurden die Produkte in fast enantiomerenreiner Form mit ee-Werten > 99 % isoliert. Ausnahmen bildeten lediglich Tabelle 2, Nr. 11 und 20 (beide 99 % ee) sowie 17 (98 % ee). *Ortho*-, *meta*- und *para*-Substituenten wurden an den aromatischen Resten R^1 und R^2 von Imin und Boroxin gut toleriert. Die Effizienz in Gegenwart eines *ortho*-Substituenten am Boroxin ist besonders bemerkenswert (Tabelle 2, Nr. 7), da solche Substrate gewöhnlich

Tabelle 2: Untersuchung der Substratbandbreite.

1	3	1 Mol-% $[\text{FIP-Cl}]_2$, 2 Mol-% AgOAc , Chlorbenzol, 20 h, 65 °C			4
		R^1	R^2	SO_2R	
1 4a	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Ts	99	>99
2 4b	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	Ts	84	>99
3 4c	4-ClC ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	Ts	98	>99
4 4d	4-ClC ₆ H ₄	3,4-F ₂ C ₆ H ₄	Ts	70 ^[c,d]	>99
5 4e	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₂ C ₆ H ₄	Ts	50 ^[d]	>99
6 4f	4-ClC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	Ts	95	>99
7 4g	4-ClC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	Ts	96	>99
8 4h	3-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	Ts	99	>99
9 4i	2-ClC ₆ H ₄	Ph	Ts	91	>99
10 4j	2-ClC ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	Ts	85	>99
11 4k	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	Ts	98	99
12 4l	Ph	4-PhC ₆ H ₄	Ts	99	>99
13 <i>ent</i> - 4k	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	Ts	86	>99
14 4m	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	Ts	85	>99
15 4n	4-MeC ₆ H ₄	Ph	Ts	96	>99
16 4o	2-Naphthyl	Ph	Ts	91	>99
17 4p	Thiophen-2-yl	Ph	Ts	55 ^[c,d]	98
18 4q	Cy	Ph	Ts	95 ^[c,d]	>99
19 4r	iPr	Ph	Ts	92 ^[c,d]	>99
20 4s	Ph(CH ₂) ₂	Ph	Ts	32 ^[d,e]	99
21 4a'	4-ClC ₆ H ₄	Ph	pNs	91 ^[d]	>99

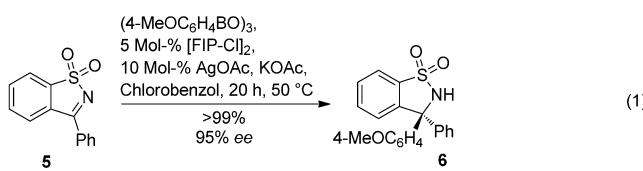
[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Bestimmt mittels HPLC. [c] Reaktionstemperatur: 80 °C. [d] 2 Mol-% $[\text{FIP-Cl}]_2$. [e] Bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit internem Standard. (Ts = Tosyl = 4-MeC₆H₄SO₂, pNs = Nosyl = 4-O₂NC₆H₄SO₂).

recht hohe Anforderungen stellen. Die Auswirkungen elektronischer Effekte der Substituenten an R^1 auf die Ausbeuten waren ebenso nahezu vernachlässigbar. Sowohl σ -Donoren (Tabelle 2, Nr. 15) und σ -Akzeptoren (Tabelle 2, Nr. 1–10) als auch π -Donoren (Tabelle 2, Nr. 13) und π -Akzeptoren (Tabelle 2, Nr. 14) an den Arenen wurden gut toleriert. Des Weiteren wurden gute bis hohe Reaktivitäten für Imine mit Resten R^1 in Form von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (Tabelle 2, Nr. 16), elektronenreichen Heterocyclen (Tabelle 2, Nr. 17) oder α -verzweigten Alkyl-Resten (Tabelle 2, Nr. 18 und 19) beobachtet. Die Verwendung α -unverzweigter Alkyl-Reste hatte trotz des möglichen Imin/Enamin-Gleichgewichts keinen Einfluss auf die Enantioselektivität, jedoch wurden Nebenreaktionen und Zersetzung des Produkts bei der Aufreinigung beobachtet (Tabelle 2, Nr. 20). Die Titelreaktion kann auch auf Imine mit anderen N -Sulfonylgruppen übertragen werden, wie die unter milden Bedingungen abspaltbare *para*-Nosyl-Schutzgruppe (Tabelle 2, Nr. 21).^[22]

Ebenso kann der Rest R^2 am Boroxin mit elektronenziehenden oder -schiebenden funktionellen Gruppen versehen sein. Mit Boroxinen geringerer Nukleophilie konnten relativ gute Reaktivitäten beobachtet werden. Mit zwei Fluor-Atomen am Rest R^2 mussten jedoch Temperatur und Katalysatorbeladung erhöht werden, um **4d** in praktikabler Ausbeute zu erhalten (Tabelle 2, Nr. 4). Eine nützliche Ausbeute wurde auch im schwierigen Fall eines Boroxins erhalten, das mit Ester-Funktionen als π -Akzeptoren versehen war (Tabelle 2, Nr. 5).

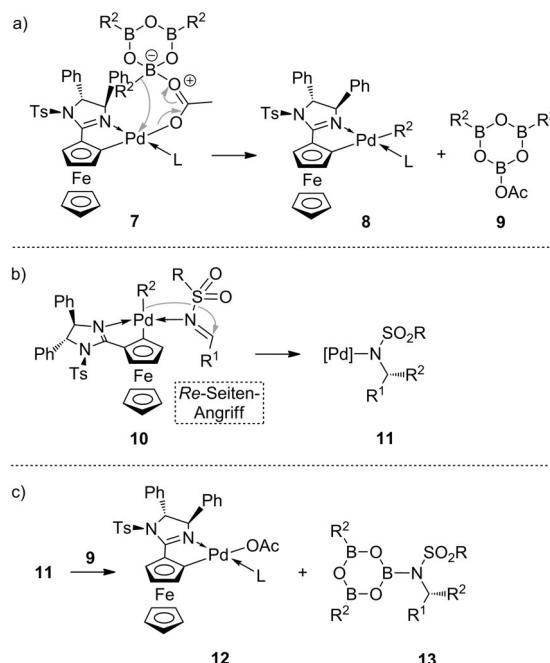
Tabelle 2, Nr. 11 und 13 zeigen, dass beide Produkteniomere mit dem gleichen Katalysator durch den Wechsel der Imin- und Boroxin-Reste in nahezu enantiomerenreiner Form zugänglich sind. Die absolute Konfiguration der Produkte **4a** und **4k** wurde röntgenographisch eindeutig bestimmt.^[23]

Orientierende Studien zeigen, dass der hier verwendete Palladacyclus auch N -substituierte quartäre Stereozentren^[9] in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten bilden kann [Gl. (1)].^[24] Ausgehend von Ketimin **5** war jedoch eine Base



(KOAc, 2 Äquiv.) hierfür nötig, da ansonsten nur moderate Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht werden können.

Unsere derzeitigen Vorstellungen zur Titelreaktion sind in Schema 1 dargestellt. Wir vermuten, dass der an Pd^{II} gebundene Acetat-Ligand das Boroxin durch eine zusätzliche Koordination aktiviert und so die Übertragung von R^2 in Zwischenstufe **7** ermöglicht (Schema 1a). In diesem Fall würde das Acetat von Bor zu **9** abgefangen werden (die weiteren Reste R^2 aus **9** könnten ebenso ersetzt werden).



Schema 1. Mögliche Erklärung der katalytischen Schlüsselschritte:

a) Acetat-vermittelte Transmetallierung von R^2 von Boroxin zu Pd^{II} ; b) Modell zur Erklärung des stereochemischen Verlaufs der 1,2-Addition; c) Produkt-Dekomplexierung unter Regenerierung der Pd-OAc -Einheit.

Der stereochemische Verlauf der Additionsreaktion wird mit dem Arbeitsmodell **10** erklärt (Schema 1b). Wegen des üblichen Koordinationsverhaltens von C,N-Palladacyclen^[11c] gehen wir von einer bevorzugten Koordination des Imins *trans* zum N-Donor aus, während der anionische Ligand die *cis*-Position besetzt. Die Seitendifferenzierung des Imins erfolgt wahrscheinlich über eine reaktive Konformation, in der die Sulfonyl-Gruppe des Imins aus sterischen Gründen vom Ferrocen-Gerüst weg zeigt.^[25] Produkt-Dekomplexierung sollte durch Reaktion von **11** mit **9** erfolgen und würde mit einem Acetat-Transfer zu Pd^{II} und Regenerierung des Katalysators **12** einhergehen (Schema 1c).

Mechanistische Hinweise auf die Acetat-vermittelte Transmetallierung lieferten ESI-HR-MS-Messungen einer Lösung aus aktiviertem Katalysator (2 Mol-%) und Boroxin **3a**, die ohne exogene Base eine Stunde in Chlorbenzol bei 65°C gerührt wurde. Als dominante Pd-Spezies wurde das Pd-Ph-Addukt **8** detektiert ($R^2 = \text{Ph}$, kein Ligand L vorhanden, gefundene Masse: $m/z = 742.0552$; berechnet: $m/z = 742.0579$). Dagegen wurde **8** in Gegenwart von Imin **1a** (1 Äquiv.) unter diesen Bedingungen nicht detektiert, sondern eine Spezies, deren Masse entweder auf **10** oder **11** schließen lässt (gefundene Masse: $m/z = 1060.0725$; berechnet: $m/z = 1060.0745$).

Zusammenfassend berichten wir von einer hoch enantioselektiven, katalytisch asymmetrischen Arylierung von *N*-Sulfonyliminen, die durch einen leicht zugänglichen planar-chiralen Palladacyclus (ausgehend von FcCONH_2 , $\text{Fc} = \text{Ferrocenyl}$, in drei Stufen hergestellt^[11a,b]) ermöglicht wird. Arylboroxine erwiesen sich zunächst als unreaktiv; hohe Ef-

fizienz konnte jedoch durch die Verwendung von Acetat als anionischem Liganden des katalytisch aktiven Pd^{II} -Zentrums realisiert werden. Acetat sollte die Transmetallierung ermöglichen, wodurch kein Einsatz einer exogenen stöchiometrischen Base nötig war und milde Reaktionsbedingungen geschaffen wurden. Darüber hinaus konnte die Imin-Hydrolyse auch ohne Verwendung von Molekularsieb (wie es für andere Pd -Katalysatoren benötigt wird) vollständig unterdrückt werden. Die Aryl-Aryl-Homokupplung konnte vermutlich durch den anionischen Charakter des C,N -Liganden umgangen werden.

Stichwörter: Additionen · Boronsäuren · Ferrocen · Ketimine · Transmetallierungen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10289–10293
Angew. Chem. **2015**, *127*, 10428–10432

- [1] D. A. Pflum, D. Krishnamurthy, Z. Han, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923.
- [2] W. M. Welch, A. R. Kraska, R. Sarges, K. B. Koe, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1508.
- [3] N. Hermanns, S. Dahmen, C. Bolm, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3844.
- [4] T. Hayashi, M. Kawai, N. Tokunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6251.
- [5] M. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976.
- [6] Übersicht: C. S. Marques, A. J. Burke, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 635.
- [7] Ausgewählte Beispiele: a) T. Nishimura, A. Noishiki, Y. Ebe, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1777; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1821; b) T. Nishimura, A. Noishiki, G. C. Tsui, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056; c) T. Korenaga, A. Ko, K. Uotani, Y. Tanaka, T. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10703; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10891; d) R. Shintani, M. Takeda, T. Tsuji, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13168; e) R. B. C. Jagt, P. Y. Toullée, D. Geerdink, J. G. de Vries, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2855; f) N. Tokunaga, Y. Otomaru, K. Okamoto, K. Ueyama, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584; g) N. Kuriyama, T. Soeta, X. Hao, Q. Chen, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8128.
- [8] a) G.-N. Ma, T. Zhang, M. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 875; b) Z. Liu, M. Shi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2619; c) C. S. Marques, A. J. Burke, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1639; d) J. Chen, X. Lu, W. Lou, Y. Ye, H. Jiang, W. Zeng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541; e) H. Dai, M. Yang, X. Lu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 249; f) H. Dai, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3478.
- [9] Sehr effiziente Pd -katalysierte Methoden unter Verwendung von Ketiminen: a) G. Yang, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7540; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7688; b) C. Jiang, Y. Lu, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9936; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10094; c) M. Quan, G. Yang, F. Xie, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 398.
- [10] Engelhard-Industrial-Bullion(EIB)-Preise für eine Feinunze (Daten vom 19. November 2014): Rh: 1190 \$; Pd: 786 \$ (Quelle: <http://apps.catalysts.bASF.com/apps/eibprices/mp/>).
- [11] Ausgewählte Studien zu Ferrocen-Imidazolin-Monopalladacylen: 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; c) R. Peters, Z.-q. Xin, F. Maier, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1770; d) 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; e) M. Weber, R. Peters, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10846; f) S. H. Eitel, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2218; g) J. M. Bauer, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7634; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7764; h) T. Hellmuth, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2788; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2829.
- [12] Beispiele für andere Methoden, bei denen zur Transmetallierung von Boronsäure zu Palladium keine stöchiometrische Base nötig war: a) Lit. [9a]; b) Lit. [9b]; c) K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902; d) Lit. [8e]; e) S. Lin, X. Lu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2536.
- [13] a) J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles*; Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) C. J. Richards in *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis*, (Hrsg: L.-X. Dai und X.-L. Hou,), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 337–368; c) H. Nomura, C. J. Richards, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1726; d) R. Peters, D. F. Fischer, S. Jautze, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *33*, 139.
- [14] Ausgewählte alternative Additionen von Arylboronsäuren (oder Derivaten) an Nicht-Imin-Elektrophile: a) J. Wong, K. Gan, H. J. Chen, S. A. Pullarkat, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3391; b) A. L. Gottumukkala, J. Suljagic, K. Matcha, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1636; c) A. L. Gottumukkala, K. Matcha, M. Lutz, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6907; d) F. J. Williams, E. R. Jarvo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4459; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4551; e) Y. Suzuma, S. Hayashi, T. Yamamoto, Y. Oe, T. Ohta, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2751; f) Q. Zhang, J. Chen, M. Liu, H. Wu, J. Cheng, C. Qin, W. Su, J. Ding, *Synlett* **2008**, 935; g) T.-K. Zhang, D.-L. Mo, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3689; h) Y.-X. Liao, C.-H. Xing, P. He, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2509; i) P. He, Y. Lu, C.-G. Dong, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 343; j) T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4153; k) P. He, Y. Lu, Q.-S. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5283; l) Y. Suzuma, T. Yamamoto, T. Ohta, Y. Ito, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 470; m) F. Gini, B. Hessen, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5309; n) T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2768; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2874.
- [15] Ausgewählte Studien zu Ferrocen-Bisimidazolinen: a) M. Weber, W. Frey, R. Peters, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1443; b) M. Weber, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14792; c) M. Weber, W. Frey, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8342; d) M. Weber, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13223; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13465; e) T. Hellmuth, S. Rieckhoff, M. Weiss, K. Dorst, W. Frey, R. Peters, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1850; f) M. Weiss, R. Peters, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 310.
- [16] Ausgewählte Anwendungen von Imidazolinen als chirale Liganden: a) S. Nakamura, K. Hyodo, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1443; b) H. Liu, D.-M. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1113; c) M. Ohara, S. Nakamura, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3285; d) K. Hyodo, S. Nakamura, K. Tsuji, T. Ogawa, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3385; e) K. Hyodo, S. Nakamura, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10337; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10483; f) K. Hyodo, M. Kondo, Y. Funahashi, S. Nakamura, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4128; g) S. Nakamura, K. Hyodo, M. Nakamura, D. Nakane, H. Masuda, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7304.
- [17] Übersicht zur Transmetallierung von Boronsäuren oder Derivaten: A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7506.
- [18] Die verschiedenen kommerziellen Anbieter konnten das Reinheitsproblem nicht beseitigen, nachdem wir darauf hingewiesen hatten. Unsere eigenen Bemühungen zur Herstellung reiner Boronsäure schlugen fehl, da ein wasserfreies Reagens nötig war, um Imin-Hydrolyse zu vermeiden, und das Entfernen von Wasser zum Boroxin führt.

- [19] Während dieser Studien wurde folgende Arbeit zur stöchiometrischen Transmetallierung mit einer Pd-OAc-Spezies veröffentlicht: A. R. Kapdi, G. Dhangar, J. L. Serrano, J. Pérez, L. García, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9859.
- [20] Vor kurzem wurde berichtet, dass Acetat-verbrückte Pallacyclus-Dimere in Lösung im Gleichgewicht mit ihrem Monomer vorliegen: K. Panchal, J. Amin, F. X. Roca, M. Motavalli, P. N. Horton, S. J. Coles, C. J. Richards, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *775*, 12.
- [21] In Toluol bei 65°C betrug die Ausbeute von **4a** 92 %. Geringere Katalysatorbeladungen ergaben in ClC_6H_5 bei 65°C geringere Ausbeuten. Mit 0.5 bzw. 0.05 Mol-% wurden Ausbeuten von 73% (> 99 % ee) bzw. 6% (ee n.b.) erhalten.
- [22] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. Aufl., Wiley-Interscience, **2006**.
- [23] CCDC 1050456 (**4a**) und 1050457 (**4k**) 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.
- [24] Die absolute Konfiguration von **6** wurde durch Literaturvergleich zugeordnet. Siehe Lit. [7b].
- [25] Übersicht zu Ferrocenen: *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: L.-X. Dai, X.-L. Hou), Wiley-VCH, Weinheim **2010**.

Eingegangen am 26. Februar 2015,
veränderte Fassung am 30. April 2015
Online veröffentlicht am 18. Juni 2015