

Diastereodivergente asymmetrische 1,4-Addition von Oxindolen an Nitroolefine durch polyfunktionelle Nickel-H-Brücken-Azolium-Katalysatoren**

Melanie Mechler und René Peters*

Abstract: Diastereodivergenz ist eine Herausforderung für die katalytische asymmetrische Synthese. Für viele Reaktionstypen ist die Bildung eines Diastereomers inhärent bevorzugt, während das andere Diastereomer nicht direkt und effizient zugänglich ist, sondern umständliche Syntheseweihe erfordert. Das Umgehen dieser natürlichen Präferenz mithilfe eines Katalysators erfordert die räumliche Kontrolle über beide Reaktionspartner. Wir stellen einen neuartigen, polyfunktionellen Katalysator vor, in dem eine Ni^{II}-Bis(phenoxyimin)-Einheit, freie Hydroxygruppen und ein axial-chiraler Bisimidazolium-Baustein an der Stereokontrolle der direkten 1,4-Addition von Oxindolen an Nitroolefine beteiligt sind. Beide Epimere des 1,4-Adduktes sind nach Belieben durch Variation der Konstitution und Konfiguration des Liganden zugänglich. Wie bereits berichtet wurde, sind die Produkte wertvolle Vorstufen für Indolalkaloide, und die vorliegende Methode sollte somit den Zugang zu den epimeren Derivaten eröffnen.

Chirale Verbindungen mit einer nichtsymmetrischen Konstitution, die n Stereozentren enthalten, können in Form von 2^n verschiedenen Stereoisomeren vorliegen, nämlich als 2^{n-1} enantiomere Paare von Diastereomeren.^[1] Für viele Reaktionstypen wird die Bildung eines dieser Diastereomere inhärent bevorzugt,^[2] während der direkte und effiziente Zugang zum anderen Diastereomer (hier als das „nichtnatürliche“ Diastereomer bezeichnet) sehr oft ein ungelöstes Problem ist. Die Anzahl an katalytischen asymmetrischen Methoden für einen diastereodivergenten Zugang zu allen möglichen Diastereomeren ist noch immer sehr überschaubar.^[3] Katalytische Systeme mit der Fähigkeit, die relative Konfiguration eines chiralen Produkts nach Belieben zu variieren, erfordern besondere Strategien, die sich von denen für traditionelle Katalysatortypen unterscheiden, um die inhärenten stereochemischen Präferenzen überwinden zu können. Die Entwicklung solcher Katalysatoren ist eine wichtige Aufgabe, da sowohl die absolute als auch die relative Konfiguration Ein-

fluss auf die Eigenschaften einer Verbindung haben, z. B. im Hinblick auf die physiologische Aktivität.^[4]

Wir berichten nun über ein modulares, polyfunktionelles Katalysatorkonzept, das den enantioselektiven Zugang zu beiden möglichen Diastereomeren bei der direkten 1,4-Addition von Oxindolen an Nitroolefine ermöglicht. Dieser Reaktionstyp wurde in den letzten Jahren bereits intensiv untersucht,^[5] da chirale Oxindole in der Natur allgegenwärtig sind und die Produkte wertvolle Synthesebausteine für Alkaloidsynthesen sind.^[6] Ungeachtet der zunehmenden Zahl veröffentlichter Methoden für die direkte 1,4-Addition von 3-Alkyloxindolen an Nitroolefine ist allen gemein, dass stets Produktdiastereomere mit identischer relativer Konfiguration im Überschuss gebildet werden,^[5] während für die epimere Produktserie bisher keine effiziente Route bekannt ist.

Wir haben einen polyfunktionellen Katalysator entworfen, der eine Ni^{II}-Bis(phenoxyimin)-Einheit, ausgestattet mit freien OH-Gruppen und einem axial-chiralen Bisimidazolium-Baustein als chiralem Linker, enthält (Abbildung 1). Wir

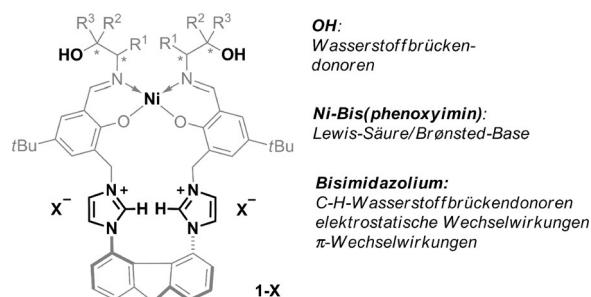


Abbildung 1. Polyfunktionelles Katalysatorsystem 1-X.

sind davon ausgegangen, dass die kooperative Katalyse neue Möglichkeiten für einen diastereodivergenten Prozess der Bindungsbildung eröffnet,^[7] da simultane Wechselwirkungen beider Substrate mit den verschiedenen aktivierenden Gruppen des polyfunktionellen Katalysators es ermöglichen sollten, die Reaktanten während des stereoselektivitätsbestimmenden Schritts räumlich in definierter Art und Weise anzuordnen. Während die Ni^{II}-Bis(phenoxyimin)-Einheit in 1-X (X⁻ bezeichnet das Gegenion) als Lewis-Säure/Brønsted-Base fungieren könnte, um die Oxindol-Enolisierung zu induzieren, könnte das Nitroolefin simultan durch H-Brücken aktiviert werden.^[8] Der Bisimidazolium-Linker könnte außerdem elektrostatische und/oder π -Wechselwirkungen ermöglichen.^[9] Das Zusammenspiel von verschiedenen chiralen Elementen innerhalb des Katalysators stellt zusätzliche

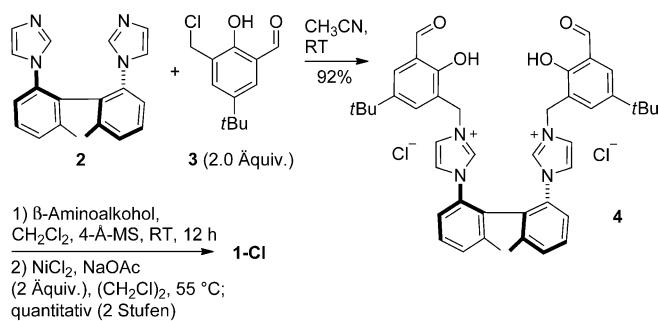
[*] Dipl.-Chem. M. Mechler, Prof. Dr. R. Peters
Universität Stuttgart, Institut für Organische Chemie
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
E-Mail: rene.peters@oc.uni-stuttgart.de

[**] Diese Arbeit wurde finanziell von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (PE 818/3-1) unterstützt. Wir danken den Drs. Mark Ringenberg und Martina Bubrin (Kaim-Gruppe, Institut für Anorganische Chemie, Universität Stuttgart) für die Aufnahme der UV/Vis-Spektren und Dr. Wolfgang Frey (Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart) für die Kristallstrukturanalyse von 7a-D1.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502930> zu finden.

Stellschrauben für die Kontrolle der relativen räumlichen Positionen beider Substrate in der reaktiven Katalysatorspezies zur Verfügung.

Die Synthese von **1-Cl** gelingt einfach in drei Stufen (Schema 1) ausgehend vom axial-chiralen Bisimidazol **2**^[10] und Benzylchlorid **3**.^[11] Diese werden in einer doppelten S_N2-Alkylierung zu **4**^[10,12] umgesetzt. Die anschließende Diiminbildung mit einem enantiomerenreinen β -Aminoalkohol, gefolgt von der Koordination des Ni^{II}-Zentrums, macht die Komplexe **1-Cl** in sehr hohen Gesamtausbeuten zugänglich.^[13]



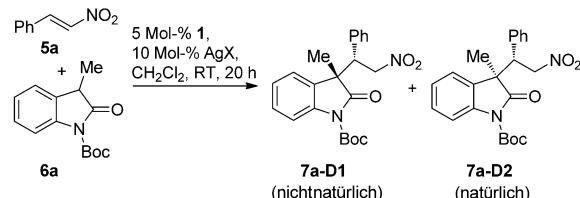
Schema 1. Synthese der Katalysatoren **1-Cl**.

Die Komplexe **1-Cl** (5 Mol-%) wurden anschließend in der direkten 1,4-Addition von Oxindol **6a** an 2-Nitrostyrol (**5a**) in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur eingesetzt (Tabelle 1). Es wurden verschiedene Iminoalkoholbausteine, die sich in ihren Konfigurationen und Resten R^1 – R^3 unterscheiden, untersucht.

Der Machbarkeitsnachweis wurde mit den jeweils von (1*R*,2*S*)- und (1*S*,2*R*)-Norephedrin abgeleiteten Komplexen **1b-Cl** und **1c-Cl** erbracht. Während **1b-Cl** in erster Linie das natürliche Diastereomer D2 von **7a** (Tabelle 1, Nr. 5) ergibt, wird mit **1c-Cl** das nichtnatürliche Epimer D1 im Überschuss gebildet (Tabelle 1, Nr. 9).^[14] Verbesserte Diastereoselektivität bezüglich D1 wurde mit **1a-Cl** verzeichnet, das von (1*S*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-aminoethanol abgeleitet ist (Tabelle 1, Nr. 1). Ausgehend von **1a-Cl** und **1b-Cl** wurden verschiedene Silbersalze für einen Chloridaustausch eingesetzt. Anionen mit schwacher Lewis/Brønsted-Basizität, wie BF_4^- , verbesserten die Stereoselektivitäten beider Katalysatoren noch weiter (Tabelle 1, Nr. 2 und 6). Sehr ähnliche Daten wurden für X^- = Triflat und PF_6^- (nicht gezeigt) erhalten. Im Unterschied dazu führten Carboxylat anionen zu abnehmenden Stereoselektivitäten (Tabelle 1, Nr. 3, 4, 7, 8).

Um den Einfluss der einzelnen chiralen Bausteine zu verstehen, wurden Katalysatoren mit verschiedenen Iminoalkoholeinheiten untersucht. Die Katalysatoren **1d-Cl** und **1e-Cl**, abgeleitet von (*R*)- bzw. (*S*)-1-Phenyl-2-aminoethanol, haben ein Stereozentrum an der 1-Position der Iminoalkoholeinketten und favorisieren beide D2 (Tabelle 1, Nr. 10 und 11). Dabei bildet nur **1d-Cl** D2 mit guter Diastereo- und Enantioselektivität. Die Katalysatoren **1f-Cl** und **1g-Cl**, jeweils abgeleitet von (*R*)- und (*S*)-Phenylglycinol, begünstigen ebenfalls die Bildung von D2 (Tabelle 1, Nr. 12 und 13). Mit **1g-Cl** ist die Enantioselektivität sehr niedrig. Ähnliche Daten

Tabelle 1: Katalysator-Screening.



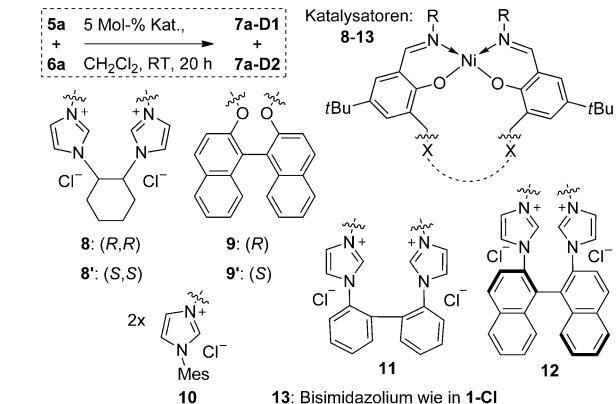
Nr.	$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ N \\ \\ R^2 \\ \\ OH \\ \\ R^3 \end{array}$	1-X	Ausb. 7a [%] ^[a]	D1/D2 ^[b]	ee D1 [%] ^[c]	ee D2 [%] ^[c]
1	$\begin{array}{c} Ph \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1a-Cl ^[d]	> 99	73:27	86	31
2	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1a-ClF₄	> 99	79:21	97	62
3	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1a-O₂CC₃F₇	63	63:37	67	30
4	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1a-OAc	> 99	46:54	38	14
5	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1b-Cl ^[d]	> 99	20:80	64	87
6	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1b-ClF₄	> 99	17:83	69	91
7	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1b-O₂CC₃F₇	68	15:85	11	61
8	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1b-OAc	> 99	30:70	14	47
9	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1c-Cl ^[d]	> 99	65:35	86	32
10	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1d-Cl ^[d]	> 99	16:84	40	86
11	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1e-Cl ^[d]	> 99	43:57	51	39
12	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1f-Cl ^[d]	> 99	24:76	61	72
13	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1g-Cl ^[d]	> 99	34:66	21	11
14	$\begin{array}{c} Me \\ \\ Ph \\ \\ OH \end{array}$	1h-Cl ^[d]	> 99	40:60	25	13

[a] Ausbeute von **7a** wurde ^1H -NMR-spektroskopisch über einen internen Standard bestimmt. [b] Diastereomerenverhältnis von **7a** per ^1H -NMR-Spektroskopie des Rohproduktes bestimmt. [c] Enantiomerenüberschuss von **7a** über HPLC bestimmt. [d] Es wurde kein Ag-Salz verwendet.

ergibt **1h-Cl**, abgeleitet von 1*S*,2*S*-konfiguriertem 1,2-Diphenyl-2-aminoethanol (Tabelle 1, Nr. 14). Diese Befunde zeigen, dass beide Stereozentren in den 1*S*,2*R*-konfigurierten Iminoalkoholeinheiten in **1a-Cl** und **1c-Cl** für den Wechsel zum nichtnatürlichen Diastereomer notwendig sind. Erwähnenswert ist außerdem, dass alle in Tabelle 1 aufgeführten Katalysatoren dieselben Enantiomere für D1 und D2 im Überschuss bildeten. Daher scheint der axial-chirale Bisimidazolium-Linker die dominierende Rolle im Hinblick auf die Enantiokontrolle in einem Matched/Mismatched-System zu spielen.

Um den Einfluss des Imidazolium-Linkers zu verstehen, wurden verschiedene Kontrollsysteme untersucht (Tabelle 2). Die Flexibilität des axial-chiralen Bisimidazoliums scheint für die beobachtete Diastereodivergenz wichtig zu sein, denn Kontrollexperimente mit den Bisimidazoliumkatalysatoren **8** und **8'**, die ein starreres Cyclohexan-1,2-diyl-Gerüst aufweisen, bildeten unabhängig von den Iminoalkoholresten aus-

Tabelle 2: Untersuchung von verschiedenen Kontrollsystmen.



Nr.	Kat.	R	Ausb. [%] ^[a]	D1/D2 ^[b]	ee D1 [%] ^[c]	ee D2 [%] ^[c]
1	8a		>99	36:64	-9	3
2	8'a		60	26:74	7	-18
3	9a	Ph 	>99	15:85	21	-30
4	9'a		>99	18:82	0	-25
5	10a	Ph 	>99	14:86	16	-79
6	11a		>99	28:72	27	-70
7	12a		>99	69:31	86	45
8	8b		>99	32:68	-41	40
9	9b	Me 	>99	15:85	16	54
10	10b		>99	15:85	-15	69
11	11b	Me 	>99	24:76	-27	79
12	12b		>99	14:86	71	89
13	13	Ph 	68	36:64	-20	2

[a–c] Siehe Tabelle 1. Ein Minus-Zeichen bei den ee-Werten kennzeichnet, dass das Antipode zum abgebildeten Enantiomer im Überschuss gebildet wird.

schließlich D2 im Überschuss. Beide Diastereomere werden dabei mit mäßigen bis schlechten Enantioselektivitäten gebildet (Tabelle 2, Nr. 1, 2 und 8). Ähnliche Ergebnisse wurden mit den Katalysatoren **9** und **9'** mit axial-chiralen, jedoch neutralen, (*R*)- und (*S*)-1,1'-Bi-2-naphthol(Binol)-basierten Linkern erhalten (Tabelle 2, Nr. 3, 4 und 9). Diese Befunde lassen darauf schließen, dass das Bisimidazolium aktiv an der Stereokontrolle mitwirkt. Des Weiteren bestätigen Kontrollexperimente mit den Katalysatoren **10** (Mes = Mesityl), die zwei unabhängige Imidazolium-haltige Phenoxyimineinheiten aufweisen (Tabelle 2, Nr. 5 und 10), dass der axial-chirale Linker ein wichtiger Faktor für den Wechsel der Diastereo-selektivität mit den Katalysatoren **1a** und **1c** ist, da beide Katalysatoren **10** das natürliche Diastereomer D2 generieren. Es ist außerdem erwähnenswert, dass die Katalysatoren **1a** und **10a** eine Enantiodivergenz zeigen, da sie D2 mit der entgegengesetzten absoluten Konfiguration bilden. Ein ähnliches Phänomen wurde bei den Katalysatoren **11a** und **11b** (Tabelle 2, Nr. 6 und 11) beobachtet, die aus einem optisch inaktiven Biphenylbisimidazol synthetisiert wurden. Auch mit diesen beiden Katalysatoren wurde das natürliche Diastereomer D2 im Überschuss gebildet. Weiter wird die Be-

deutung des axial-chiralen Bisimidazolium-Linkers durch die Ergebnisse mit den Katalysatoren **12a** und **12b**, die ein R-konfiguriertes [1,1'-Bisnaphthalin]-2,2'-diamin(Binam)-basiertes Gerüst aufweisen, dargelegt. **12a** und **12b** erlauben die gleichen Trends bezüglich der Stereoselektivität wie ihre Gegenstücke **1a** und **1b**. Der Komplex **12a** bildet also ebenfalls bevorzugt das nichtnatürliche Diastereomer D1 mit guten Enantioselektivitäten, während **12b** hauptsächlich D2 mit guten Enantioselektivitäten generiert (Tabelle 2, Nr. 7 bzw. 12).

Beim Kontrollexperiment mit Katalysator **13**, in dem die OH-Gruppen von **1a-Cl** als Methylether geschützt sind (Tabelle 2, Nr. 13), wurde, anders als mit **1a-Cl**, das Produkt **7a-D2** im Überschuss gebildet. Außerdem ist die Reaktivität wesentlich niedriger, was in diesem Fall bedeutet, dass die Aktivierung durch H-Brücken über die OH-Gruppen ein wichtiger Faktor ist.

Um die Allgemeingültigkeit der Diastereodivergenz zu prüfen, wurden **1a-BF₄** und **1b-BF₄** auf verschiedene Substratkombinationen angewendet (Tabelle 3). Die durch **1b-BF₄** katalysierten Reaktionen zeigten in der Gegenwart von katalytischen Mengen an HOAc eine etwas höhere Stereoselektivität (zuvor nicht gezeigt). Aus diesem Grund wurden alle Einträge der Tabelle 3 mit diesem Katalysator unter Zusatz von HOAc durchgeführt, während der Katalysator **1a-BF₄** ohne HOAc bessere Ergebnisse lieferte. Bei allen untersuchten Beispielen war ein Wechsel des dominanten Diastereomers zu beobachten.

Für Nitroolefine **5** mit σ- bzw. π-Donoren (Tabelle 3, Nr. 3 und 4 bzw. 5 und 6) an den aromatischen Resten R¹ wurden ähnliche Reaktivitäten sowie Diastereo- und Enantioselektivitäten verzeichnet wie für das Modellsubstrat **5a**. Nitroolefine mit σ- oder π-Akzeptoren an R¹ wurden ebenfalls gut toleriert und erbrachten hohe Enantioselektivitäten (Tabelle 3, Nr. 7–14). Die höchste Präferenz zum nichtnatürlichen Diastereomer zeigte ein *ortho*-substituierter Michael-Akzeptor (Tabelle 3, Nr. 9).

Die Katalysatorsysteme können auch auf Nitroolefine mit heterocyclischen Resten wie Furyl oder Alkylketten wie *i*Pr angewendet werden, wie Tabelle 3, Nr. 15–18, zeigt. Auch wenn die Ergebnisse für die letztgenannten Substrate im Fall von **1a-BF₄** bezüglich Reaktivität und Stereoselektivität schlechter sind als für **1b-BF₄**, sind doch nur wenige Beispiele mit Alkyl-substituierten Nitroalkenen bekannt, und α-verzweigte Alkylreste sind unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben worden.^[5c,e] Ferner wurde in Tabelle 3, Nr. 19 und 20, R² = Et verwendet. Während sich D2 in diesem Fall lediglich mit moderatem ee-Wert bildete (Tabelle 3, Nr. 20), wurde D1 weiterhin mit guten Enantioselektivitäten generiert (Tabelle 3, Nr. 19).

Die beobachtete Diastereodivergenz könnte durch einen Mechanismus erklärt werden, in dem die Ni-Zentren, OH-Gruppen und Bisimidazoliumeinheiten kooperieren (Abbildung 2). Da Kontrollexperimente mit N-Methyloxindol kein 1,4-Addukt lieferten, schlagen wir ein Szenario vor, in dem die Oxindol-Enolisierung durch eine zweizähnige Carbonylkoordination am Ni^{II}-Zentrum induziert wird. Wie oben gezeigt, haben die Substituenten der Iminoalkoholketten einen Einfluss auf die bevorzugte Konfiguration des Stereozen-

Tabelle 3: Diastereodivergenz bei verschiedenen Substraten.^[a]

Nr.	1-BF ₄	7	R ¹	R ²	Ausb. [%] ^[b]	D1/D2 ^[c]	ee [%] ^[d]
1	1a-BF ₄	7a	Ph	Me	96 (> 99)	79:21	97
2	1b-BF ₄			Me	> 99 (> 99)	10:90	94
3	1a-BF ₄	7b	4-Me-C ₆ H ₄	Me	> 99 (> 99)	77:23	92
4	1b-BF ₄			Me	89 (91)	13:87	91
5	1a-BF ₄	7c	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	97 (> 99)	78:22	88
6	1b-BF ₄			Me	95 (98)	27:73	89
7	1a-BF ₄	7d	4-Br-C ₆ H ₄	Me	82 (97)	72:28	93
8	1b-BF ₄			Me	66 (90)	11:89	88
9	1a-BF ₄	7e	2-Cl-C ₆ H ₄	Me	72 (93)	94:6	95
10	1b-BF ₄			Me	60 (81)	34:66	94
11	1a-BF ₄	7f	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	93 (93)	76:24	95
12	1b-BF ₄			Me	83 (83)	12:88	85
13	1a-BF ₄	7g	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	90 (93)	80:20	97
14	1b-BF ₄			Me	66 (75)	15:85	90
15	1a-BF ₄	7h	2-Furyl	Me	96 (> 99)	80:20	96
16	1b-BF ₄			Me	91 (93)	12:88	89
17 ^[e]	1a-BF ₄	7i	iPr	Me	42 (42)	70:30	74
18 ^[e]	1b-BF ₄			Me	77 (77)	17:83	90
19	1a-BF ₄	7j	Ph	Et	80 (80)	60:40	95
20	1b-BF ₄			Et	95 (96)	13:87	57

[a] Alle Reaktionen mit **1b-BF₄** wurden in der Gegenwart von 10 Mol-% HOAc durchgeführt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt **7** (in Klammern die ¹H-NMR-spektroskopisch über einen internen Standard bestimmte Ausbeute). [c] Diastereomererverhältnis per ¹H-NMR-Spektroskopie des Rohproduktes bestimmt. [d] Enantiomerenüberschuss über HPLC bestimmt. [e] Die Reaktion wurde in 1,2-Dichlorethan bei 80°C durchgeführt

trums am Oxindol. Die räumliche Orientierung des Oxindols im Übergangszustand der C-C-Bindungsbildung wird demzufolge von der Iminoalkoholeinheit vorgegeben. Dagegen bleibt die bevorzugte Konfiguration des gebildeten Stereozentrums an der Nitroalkankette unter Verwendung des R_a-konfigurierten Bisimidazolium-Linkers stets gleich. Aus diesem Grund vermuten wir, dass das Nitroolefin durch H-Brücken/elektrostatische Wechselwirkungen mit dem Bisimidazolium-Linker aktiviert wird,^[15] wohingegen die freien Hydroxygruppen für die Kontrolle der reaktiven Konformation des Oxindol-Ni^{II}-Adduktes wichtig sein könnten (Abbildung 2). Es muss angemerkt werden, dass die beiden Iminoalkoholseitenketten nach der Koordination des Substrates nicht mehr Symmetrie-äquivalent sein müssen. Durch die Flexibilität eines axial-chiralen Bisimidazolium-Linkers ist es

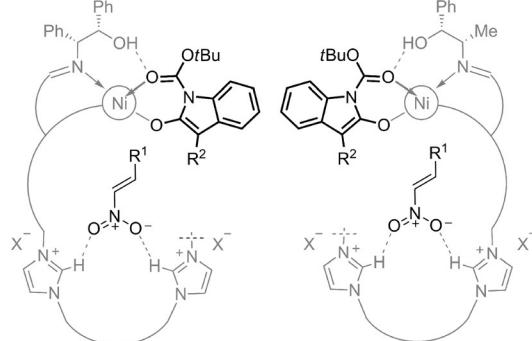


Abbildung 2. Vereinfachtes Arbeitsmodell: Während die bevorzugte räumliche Anordnung des Nitroolefins hauptsächlich vom axial-chiralen Bisimidazolium-Linker bestimmt wird und somit für die Katalysatoren **1a** (links) und **1b** (rechts) ähnlich ist, hängt die reaktive Orientierung des Nukleophils von den Iminoalkoholsubstituenten ab (zur Vereinfachung wird nur die Iminoalkoholeinheit gezeigt, die eine H-Brücke mit dem Substrat eingeht).

möglich, dass die beiden reagierenden Zentren ihre optimale Position vereinfacht einnehmen können.

Zusammengefasst haben wir einen polyfunktionellen, leicht zugänglichen, neuen Katalysatortyp entwickelt, der dazu fähig ist, die inhärente Diastereoselektivität der direkten 1,4-Addition von Oxindolen an Nitroolefine zu überwinden und die epimere, zuvor nicht zugängliche Produktserie zu bilden. Entscheidend für den Wechsel der relativen Konfiguration ist das Zusammenspiel von einer Lewis-Säure, freien Hydroxygruppen und einem axial-chiralen Bisimidazolium-Linker in Kombination mit der geeigneten Anordnung der verschiedenen Chiralitätslemente. Das axial-chirale Bisimidazoliumgerüst bestimmt die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums am Nitroolefin, wohingegen die Konstitution sowie die relative und absolute Konfiguration der Iminoalkoholsubstituenten hauptsächlich das Stereozentrum am Oxindol kontrollieren. Die Anwendung von ähnlichen polyfunktionellen Katalysatoren auf andere Reaktionstypen ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Stichwörter: Chiralität · Wasserstoffbrücken · Imidazolium · Kooperative Katalyse · Oxindole

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10303–10307
Angew. Chem. **2015**, *127*, 10442–10446

- [1] G. E. K. Branch, T. L. Hill, *J. Org. Chem.* **1940**, *5*, 86.
- [2] R. S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, Wiley, Chichester, 1995.
- [3] Ausgewählte Beispiele: a) B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768; b) Y. Wang, H. Li, Y.-Q. Wang, Y. Liu, B. M. Foxman, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6364; c) X.-X. Yan, Q. Peng, Q. Li, K. Zhang, J. Yao, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362; d) A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779; e) G. Lu, T. Yoshino, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4474; f) X. Tian, C. Cassani, Y. Liu, A. Moran, A. Urakawa, P. Galzerano, E. Arceo, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17934; g) M. Luparia, M. T. Oliveira, D. Audisio, F. Frébault, R. Goddard, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12631;

- Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12840; h) E. L. McInturff, E. Yamaguchi, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20628; i) S. H. Etel, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2218; j) S. Krautwald, M. A. Schafroth, D. Sarlah, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3020.
- [4] Foye's *Principles of Medicinal Chemistry*, 7. Aufl. (Hrsg.: T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito), Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, Baltimore, **2013**.
- [5] Ausgewählte Beispiele: Mn^{III}-Katalysatoren: a) Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168; Ni-Diamin-Katalysatoren: b) Y.-Y. Han, Z.-J. Wu, W.-B. Chen, X.-L. Du, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5064; Organokatalysatoren: c) T. Bui, S. Syed, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758; d) X. Li, B. Zhang, Z.-G. Xi, S. Luo, J.-P. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 416; e) L. Zou, X. Bao, Y. Ma, Y. Song, J. Ou, B. Wang, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5760; Phasentransferkatalysatoren: f) R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620.
- [6] Ausgewählte Übersichten: a) F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381; b) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8902; c) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945; d) H. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 36; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 38.
- [7] *Cooperative Catalysis* (Hrsg.: R. Peters), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [8] Übersicht über Wasserstoffbrücken in der kooperativen Katalyse: X. Lu, L. Deng, in *Cooperative Catalysis* (Hrsg.: R. Peters), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [9] Onium-Salze in der kooperativen Katalyse: M. Waser, J. Nováček, K. Gratzer in *Cooperative Catalysis* (Hrsg.: R. Peters), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [10] M. Mechler, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2014**, *33*, 5492.
- [11] M. Mechler, K. Latendorf, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2013**, *32*, 112.
- [12] Verwandte Monoalkylierungen: a) T. Kull, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5461; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5541; b) T. Kull, J. Cabrera, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9132; c) P. Meier, F. Broghammer, K. Latendorf, G. Rauhut, R. Peters, *Molecules* **2012**, *17*, 7121.
- [13] Die Struktur der paramagnetischen **1-Cl**-Katalysatoren wird durch ESI-MS, IR- und UV/Vis-Spektroskopie sowie Elementaranalyse gestützt. Ferner zeigen Deuterierungsexperimente, dass keine Ni-NHC-Komplexe gebildet wurden (NHC=N-heterocyclisches Carben). Das Versetzen von **1-Cl** mit PPh₃ in Gegenwart von 2 Äquiv. ²H-OAc in CH₂Cl₂ regenerierte den Liganden ohne den Einbau von Deuterium in die Bisimidazoliumsphäre, was ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt wurde.
- [14] Die absolute Konfiguration von **7a-D1** wurde mittels Kristallstrukturanalyse bestimmt. CCDC 1054807 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre erhältlich. Die absolute Konfiguration von **7a-D2** wurde über den Vergleich mit Literaturwerten bestimmt (siehe Lit. [5]).
- [15] Kürzlich veröffentlichte Übersichten über CH···X-Wasserstoffbrücken, bei denen Azoliumsalze als H-Brückendonatoren fungieren: a) J. Cai, J. L. Sessler, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6198; b) B. Schulze, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522; c) allgemeine Übersicht zu H-Brücken: P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; >; Übersicht zu H-Brücken in der Katalyse: d) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289; e) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

Eingegangen am 30. März 2015
Online veröffentlicht am 26. Juni 2015