

Palladiumkatalyse

Stereoretentive regio- und enantioselektive Allylierung von Isoxazolinonen per planar chiralem Palladacyclus-Katalysator

Xin Yu⁺, Lingfei Hu⁺, Wolfgang Frey, Gang Lu,^{*} und René Peters^{*}

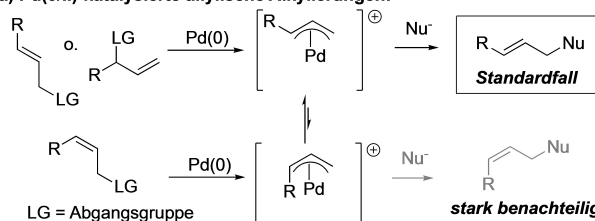
Abstract: Die katalytische allylische Substitution ist eines der wichtigsten Werkzeuge in der asymmetrischen Synthese zur enantioselektiven Bildung von C-C-Bindungen. Während in vorigen Arbeiten eine hohe Effizienz in Bezug auf Enantio- und Regiokontrolle unter Verwendung verschiedener Katalysatortypen erreicht wurde, besteht eine starke allgemeine Einschränkung in einer sehr ausgeprägten Präferenz für die Bildung von allylischen Substitutionsprodukten mit (*E*)-konfigurierten C=C-Doppelbindungen. Hier berichten wir, dass mit einem planar-chiralen Palladacyclus-Katalysator unter Verwendung von Isoxazolinonen und Allylimidaten als Substrate ein diastereospezifisches Reaktionsergebnis erzielt wird, wodurch die C=C-Doppelbindungsgeometrie der Allylsubstrate in den hoch enantiomerenangereicherten Produkten beibehalten wird. DFT-Rechnungen zeigen, dass die Reaktionen über einen S_N2-Mechanismus und nicht über π-Allyl-Pd-Komplexe ablaufen. Entscheidend für die hohe Kontrolle ist die Stabilisierung des allylischen Fragments im S_N2-Übergangszustand durch π-Wechselwirkungen mit den Phenylsubstituenten des Pentaphenylferrocen-Katalysators.

Asymmetrische allylische Alkylierungen (AAAs) werden in der synthetischen organischen Chemie aufgrund ihres brei-

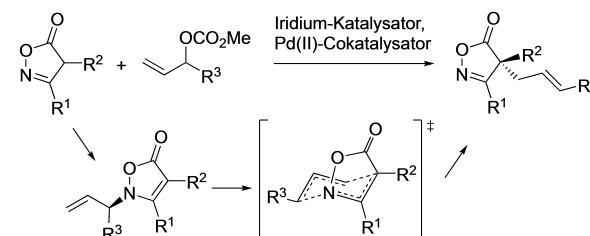
ten Spektrums an geeigneten Klassen von Nucleophilen und der präparativen Vielseitigkeit der durch das allylische Elektrophil eingeführten C=C-Doppelbindung häufig angewandt.^[1] Für AAAs wurde eine hohe Effizienz hinsichtlich Regio- und Enantiokontrolle am allylischen Reaktionspartner beschrieben.^[2] Palladiumkomplexe gehören zu den am häufigsten verwendeten Katalysatoren.^[1] Die Reaktionen verlaufen normalerweise über eine oxidative Addition eines allylischen Acetats/Carbonats an einen Pd⁰-Katalysator, un-

Frühere Arbeiten:

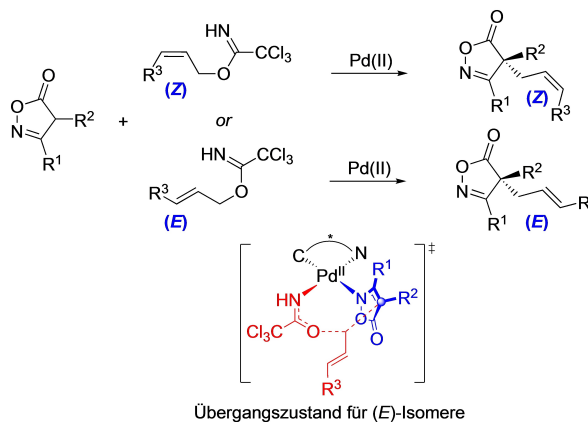
a) Pd(0/II)-katalysierte allylische Alkylierungen:



b) C-Allylierung von Isoxazolinonen via N-Allylierung und [3,3]-Umlagerung



Diese Arbeit:

a) Diastereodivergente Pd(II)-katalysierte S_N2-artige allylische Alkylierung:

Schema 1. Vergleich der bisherigen Arbeiten mit dieser Arbeit.

[*] Dr. X. Yu,⁺ Dr. W. Frey, Prof. Dr. R. Peters
Universität Stuttgart, Institut für Organische Chemie
Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart (Deutschland)
E-mail: rene.peters@oc.uni-stuttgart.de

M.Sc. L. Hu,⁺ Prof. Dr. G. Lu
Shandong University, School of Chemistry and Chemical Engineering, Key Laboratory of Colloid and Interface Chemistry, Ministry of Education
Jinan, Shandong 250100 (China)
E-mail: ganglu@sdu.edu.cn
Dr. X. Yu⁺
ZJU-Hangzhou Global Scientific and Technological Innovation Center
Hangzhou, Zhejiang 311200 (China)

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

© 2022 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial License, die eine Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird.

ter Ausbildung eines elektrophilen kationischen π -Allyl-Pd-Komplexes, der von der äußeren Sphäre durch ein weiches Nucleophil angegriffen wird.^[1]

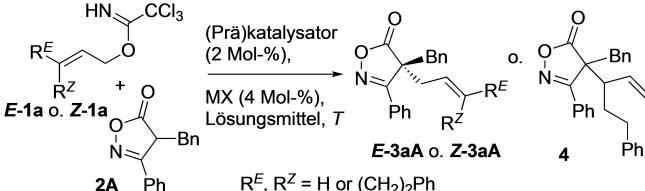
Eine Einschränkung bei Pd⁰-katalysierten AAAs liegt in der Tatsache, dass die eingebauten Alleleinheiten immer eine (*E*)-Konfiguration annehmen, während (*Z*)-Diastereomere aufgrund einer schnellen Isomerisierung des π -Allyl-Pd-Intermediats nicht direkt zugänglich sind (Schema 1, oben).^[1,3,4]

Kürzlich hat unsere Gruppe über ein binäres Katalysatorsystem aus einem chiralen Ir^I-Komplex^[5] und einem achiralen Pd^{II}-Salz berichtet, das die einzige beschriebene katalytische asymmetrische Allylierung von Isoxazolinonen ermöglicht (Schema 1, Mitte).^[6–8] Isoxazolinone sind synthetisch vielseitige Heterocyclen, die in einem Schritt aus β -Ketoestern und Hydroxylamin hergestellt werden^[7b] und die beispielsweise in biologisch interessante β -Aminosäurederivate umgewandelt werden können.^[9] Es wurde gezeigt, dass diese Allylierung über eine Ir-katalysierte regioselektive N-Allylierung abläuft, die ein verzweigtes Allylisomer bildet, das dann eine [3,3]-Umlagerung durchläuft, wodurch eine (*E*)-Konfiguration der C=C-Doppelbindung erzwungen wird.

Hier berichten wir über eine diastereospezifische katalytische asymmetrische C-Allylierung von Isoxazolinonen unter Verwendung eines planar-chiralen Palladacyclus auf Ferrocenbasis, der in der Lage ist, die Doppelbindungsgeometrie des allylischen Elektrophils im Produkt aufrechtzuerhalten (Schema 1, unten). Allylierungsprodukte, die eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung besitzen, sind somit auch mit hoher Diastereo-, Enantio- und Regiokontrolle effizient verfügbar. DFT-Rechnungen (DFT: Dichtefunktionaltheorie) zeigen, dass die Reaktionen über einen Pd-katalysierten S_N2-Pfad, und nicht über die üblichen π -Allyl-Pd-Intermediate ablaufen.

Unsere Palladacyclus-Katalysatoren wurden ursprünglich für asymmetrische Umlagerungen von Trifluoacetimiden zu *N*-acylierten Allylaminen entwickelt.^[10–12] Dennoch erwiesen sich die entsprechenden allylischen Trichloracetimidate als geeignete Allylierungsmittel, die die Umlagerung vermeiden. Unter den getesteten Metallacyclen war das Pentaphenylferrocen-Imidazolin-Palladacyclus-Katalysatorsystem (**PPFIP**, Tabelle 1, Nr. 4) das einzige, das das lineare gegenüber dem verzweigten Allylierungsprodukt stark begünstigt (Nr. 1–5). Darüber hinaus war **PPFIP** das einzige Katalysatorsystem, das eine hohe Enantioselektivität indu-

Tabelle 1: Entwicklung der Titelreaktion.



(Prä)katalysatoren

M = Pd: **[FBIP-Cl]₂**
M = Pt: **[FBIPP-Cl]₂**

(Prä)katalysatoren

R = H: **[FIP-Cl]₂**
R = Ph: **[PPFIP-Cl]₂**

(Prä)katalysatoren

[PPFOP-Cl]₂

#	Präkatalysator/MX	Lösungsmittel	<i>E/Z</i> - 1 a	Ausb. ^[a] 3/4 [%]	<i>E</i> : <i>Z</i> ^[a] 3	<i>ee</i> ^[b] 3 [%]
1	[FIP-Cl]₂ /AgOAc	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	7/10	> 99:1	13
2	[FBIP-Cl]₂ /AgOAc	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	14/5	> 99:1	22
3	[FBIPP-Cl]₂ /AgOAc	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	18/8	> 99:1	17
4	[PPFIP-Cl]₂ /AgOAc	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	75/8	> 99:1	87
5	[PPFOP-Cl]₂ /AgOAc	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	7/23	> 99:1	9
6	[PPFIP-Cl]₂	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	46/8	> 99:1	85
7	[PPFIP-Cl]₂ /AgTFA	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	65/7	> 99:1	87
8	[PPFIP-Cl]₂ /AgOMs	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	64/6	> 99:1	88
9	[PPFIP-Cl]₂ /AgOTf	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	28/14	> 99:1	34
10	[PPFIP-Cl]₂ /Na(acac)	CH ₂ Cl ₂	<i>E</i>	89/7	> 99:1	90
11	[PPFIP-Cl]₂ /Na(acac)	CHCl ₃	<i>E</i>	91/5	> 99:1	91
12	[PPFIP-Cl]₂ /Na(acac)	CHCl ₃	<i>Z</i>	89/6	1:22	99

[a] Bestimmt per ¹H NMR unter Verwendung von Mesitylen als internem Standard. [b] Enantiomerenüberschuss des geometrischen Hauptisomers bestimmt durch HPLC. OAc: Acetat; TFA: Trifluoroacetat; OMs: Methansulfonat; OTf: Trifluormethansulfonat; acac: Acetylacetonat.

zierte. In ersten Experimenten wurden die Präkatalysatoren gemäß unserem beschriebenen Verfahren durch AgOAc aktiviert, um einen Chlorid/Acetat-Ligandenaustausch zu ermöglichen.^[10,11] Diese Aktivierung verbessert die Produktivität, wie Eintrag 6 zeigt. Die Installation von weniger basischen anionischen Liganden unter Verwendung verschiedener Silbersalze ermöglichte ähnliche Enantio- und Regioselektivitäten, wie durch die Einträge 7 und 8 veranschaulicht, aber die Ausbeuten waren niedriger. Die Verwendung sehr schwach koordinierender Anionen wie Triflat führte zu schlechter Regio- und Enantioselektivität und massiver Substratersetzung (Nr. 9). Als praktische Alternative führte die silberfreie Aktivierung durch Na(acac) zu einer hohen Produktausbeute mit guter Selektivität zu Gunsten des linearen Isomers gegenüber dem verzweigten und hoher Enantioselektivität (Nr. 10). Kleine Verbesserungen wurden mit CHCl₃ als Lösungsmittel erzielt (Eintrag 11). Die gleichen Bedingungen konnten auch auf das Z-konfigurierte Allylimidat **Z-1a** (R^Z=(CH₂)₂Ph, R^E=H) angewendet werden, wobei die Z-Konfiguration im nahezu enantiomerenreinen Produkt erhalten blieb (Eintrag 12).

Die optimierten Bedingungen wurden auf verschiedene Substrate mit unterschiedlichen Resten R¹–R³, R^E und R^Z angewendet (Tabelle 2). In den meisten Fällen blieb die Doppelbindungsgeometrie weitgehend erhalten. Im Allgemeinen war die Enantioselektivität besonders hoch für Z-konfigurierte Substrate (blau markierte Einträge), die normalerweise 99% ee erreichten (15 Beispiele). In den Produkten wurden häufig Z/E-Verhältnisse zwischen 8:1 und 73:1 gefunden. Ein geringeres Verhältnis wurde für das Substrat **Z-1h** mit einem Ph-Ring als R^Z gefunden.^[13]

Bei E-konfigurierten allylischen Substraten war die Enantioselektivität mit bis zu 94% ee etwas geringer. Eine besonders schwierige Reaktion war die Synthese von **E-3aI** unter Verwendung eines Isoxazolinon-Substrats mit einem C–H-aciden Me-Rest R² (72% ee). Zum Vergleich wurde **Z-3aI** in nahezu enantiomerenreiner Form gebildet, aber die E/Z-Isomerisierung war signifikanter als sonst (Z/E=3:1). Schwierig ist die Enantiokontrolle mit starken π-Akzeptoren in R², vielleicht weil die Enolisierung in diesem Fall weniger vom Katalysator abhängt (siehe **E-3aM**).

Funktionalisierte allylische Substrate, die z. B. Ester-, Ether-, Nitril-, Carbamat-, Keton- oder zusätzliche Olefin-einheiten in aliphatischen Ketten tragen, wurden toleriert. Bemerkenswert ist auch die Reaktivität mit einem allylischen Substrat mit einer Me-Gruppe R¹ (**E-1o** und **Z-1p**), da Substrate dieses Typs bei allylischen Imidat-Umlagerungen mit diesem Katalysortyp keine Reaktivität zeigten.^[10]

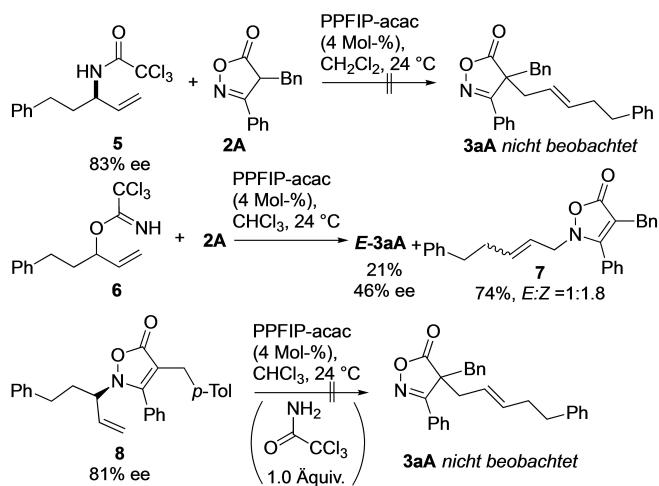
Um einen Einblick in den Reaktionsmechanismus zu erhalten, wurden mehrere Kontrolleexperimente durchgeführt. Zuvor wurde über einige katalytische asymmetrische Reaktionen mit Trichloracetimidaten und Palladacyclus-Katalysatoren berichtet, bei denen konkurrierende Imidat-Umlagerungen kinetisch übertroffen werden konnten.^[14] Diese Studien zeigten, dass die entsprechenden C–O-Bindungsbildungsreaktionen einem Pd^{II}-katalysierten S_N2'-Mechanismus folgen, der verzweigte Produkte bevorzugt.^[15,16] Im Gegensatz dazu erfolgt in unserem Fall die C–C-Bindungsbildung an dem allylischen C-Atom, das die Imidat-

Tabelle 2: Untersuchung der Substrat-Anwendungsbreite.^[a]

1	2	3
	n=0 E-3bA , 89%, 90%ee, E:Z>99:1	
	n=1 E-3cA , 83%, 88%ee, E:Z>99:1	
	n=1 Z-3cA , 78%, 99%ee, E:Z=1:10	
	n=2 E-3dA , 83%, 90%ee, E:Z>99:1	
	n=4 E-3eA , 83%, 91%ee, E:Z>99:1	
	E-3fA , 88%, 86%ee, E:Z>99:1	
	Z-3fA , 88%, 99%ee, E:Z=1:20	
	E-3gA , 93%, 84%ee, E:Z>99:1	
	Z-3gA , 85%, 99%ee, E:Z=1:22	
	Z-3hA , 60%, 91%ee, E:Z=1:2-1:3	
	Z-3IA , 82%, 99%ee, E:Z=1:19	
	Z-3JA , 82%, 99%ee, E:Z=1:9	
	Z-3KA , 81%, 97%ee, E:Z=1:11	
	Z-3IA , 49%, 98%ee, E:Z=1:11	
	Z-3mA , 39% (54% Umsatz), 96%ee, E:Z=1:12	
	Z-3nA , 87%, 99%ee, E:Z=1:15	
	R=H E-3aA , 85%, 91%ee, E:Z>99:1	
	R=H Z-3aA , 81%, 99%ee, E:Z=1:21	
	R=Me E-3aB , 85%, 90%ee, E:Z>99:1	
	R=Me Z-3aB , 83%, 99%ee, E:Z=1:22	
	R=OMe E-3aC , 85%, 92%ee, E:Z>99:1	
	R=OMe Z-3aC , 84%, 99%ee, E:Z=1:24	
	R=CN E-3aD , 86%, 84%ee, E:Z>99:1	
	R=CN Z-3aD , 75%, 99%ee, E:Z=1:13	
	R=Cl Z-3aE , 76%, 99%ee, E:Z=1:38	
	R=Me E-3aG , 60%, 86%ee, E:Z>99:1	
	R=Me Z-3aG , 72%, 98%ee, E:Z=1:26 (25 Mol-% NaOAc)	
	R=Ph E-3aH , 80%, 73%ee, E:Z>99:1	
	R=Ph Z-3aH , 79%, 86%ee, E:Z=1:8	
	E-3aF , 81%, 94%ee, E:Z>99:1	
	Z-3aF , 82%, 99%ee, E:Z=1:26	
	E-3aI , 48%, 72%ee, E:Z>99:1	
	Z-3aI , 44%, 97%ee, E:Z=1:3	
	R=H; R1=OMe E-3aJ , 77%, 90%ee, E:Z>99:1	
	R=H; R1=OMe Z-3aJ , 85%, 99%ee, E:Z=1:20	
	R=Cl; R1=H Z-3aK , 81%, 99%ee, E:Z=1:26	
	R=OMe; R1=H Z-3aL , 80%, 97%ee, E:Z=1:73	
	E-3oA , 70%, 79%ee, E:Z>99:1	
	Z-3pA , 49%, 97%ee, E:Z=1:4	

[a] Ausbeuten der isolierten Produkte nach Säulenchromatographie, ee bestimmt durch HPLC, E:Z-Verhältnisse bestimmt durch ¹H NMR aus dem Rohprodukt.

Abgangsgruppe trägt, wodurch ein lineares Produkt gebildet wird. Um einen S_N2' -Mechanismus auszuschließen, untersuchten wir das allylische Imidat-Umlagerungsprodukt **5** als mögliche Zwischenstufe, aber **3aA** wurde unter den Reaktionsbedingungen nicht gebildet (Schema 2, oben). Außerdem führte das verzweigte Allylimidat **6** neben geringen Mengen an **E-3aA** (Schema 2, Mitte) hauptsächlich zum N-Allylierungsprodukt, das mit geringer Enantioselektivität gebildet wurde. Mit Allylcarbonaten oder -acetaten (nicht gezeigt) wurden keine Allylierungsprodukte gebildet.



Schema 2. Kontrollexperimente.

Außerdem erwogen wir die Option einer N-Allylierung mit anschließender [3,3]-Umlagerung.^[14b] Substrat **8**^[6] bildete jedoch unter den Reaktionsbedingungen kein **3aA** (Schema 2, unten), egal ob Trichloracetamid vorhanden war oder nicht.

DFT-Rechnungen wurden durchgeführt, um diesen Reaktionstyp zu verstehen (für Details zu den Rechnungen siehe die Hintergrundinformationen). Das berechnete Profil der freien Energie ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Reaktion beginnt mit einer C-H-Aktivierung mit Pd^{II} über einen CMD-Mechanismus (Concerted Metalation Deprotonation) mit einer Barriere von 20.4 kcal mol⁻¹ (**TS1**), wodurch das N-gebundene Pd^{II}-Intermediat (**int3**) und nicht die C-gebundene Pd^{II}-Spezies entsteht (Details siehe in Hintergrundinformationen). Der anschließende Ligandenaustausch mit *E*-Allylimidat **E-1b** ergibt das stabilere **int4**. Im Prinzip könnte **int4** eine oxidative C–O-Addition und eine anschließende reduktive C–C-Eliminierung eingehen, um das C-Allylierungsprodukt zu liefern. Der berechnete Übergangszustand der oxidativen CO-Addition ist jedoch sehr ungünstig (**TS2c**, $\Delta G^\ddagger = 31.4$ kcal mol⁻¹ in Bezug auf **int4**), was darauf hindeutet, dass die Bildung des Pd^{IV}-Intermediats weniger bevorzugt ist. Stattdessen fanden wir einen konzertierten Weg. Die relativ niedrige Barriere von **TS2a** ($\Delta G^\ddagger = 17.7$ kcal mol⁻¹ in Bezug auf **int4**) legt nahe, dass die C–C-Bindungsbildung über einen S_N2 -Mechanismus abläuft. Entsprechend diesem Mechanismus kann die Konfiguration von Allylimidaten auf die Allylprodukte übertragen werden, was mit den experimentellen Beobachtungen übereinstimmt (Tabelle 1).

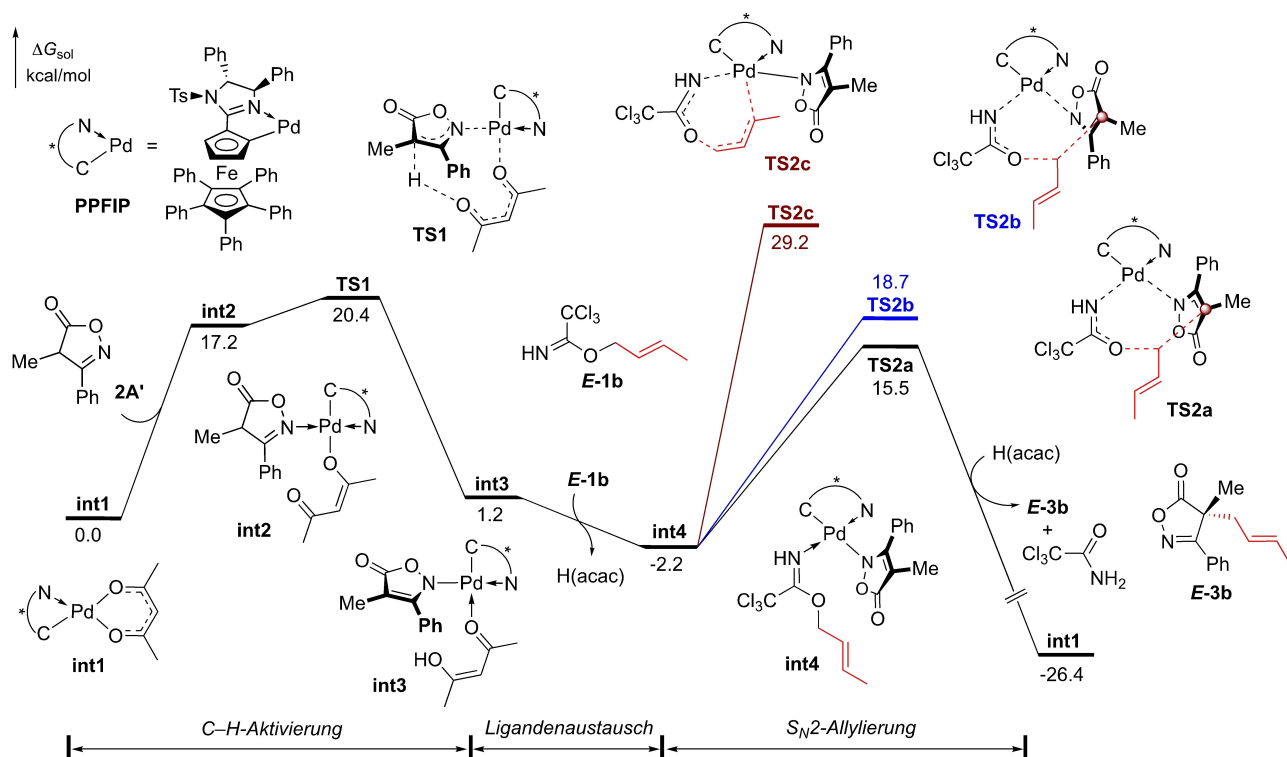


Abbildung 1. DFT-berechnetes Energieprofil für die Pd-katalysierte Allylierung von Isoxazolinonen. Energien wurden auf dem M06/SDD-6-311 + G(d,p)/SMD(CHCl₃) Theorielevel berechnet mit auf B3LYP/LANL2DZ-6-31G(d) Level optimierten Geometrien.

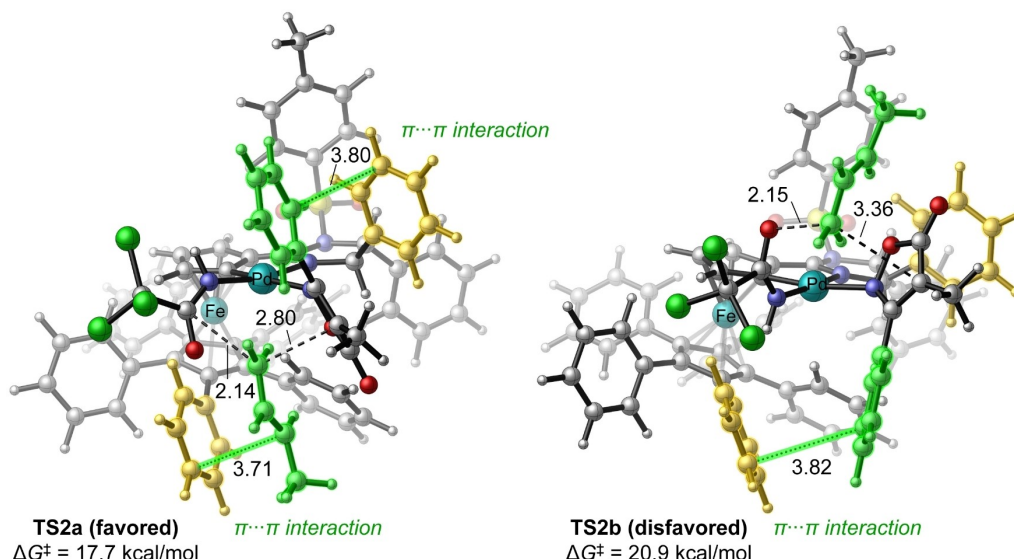


Abbildung 2. Optimierte Geometrien der S_N2-Allylierungsübergangszustände. Wichtige Abstände werden in Å gezeigt.

Der irreversible S_N2-Allylierungsschritt bestimmt die Enantioselektivität dieser Reaktion. Der Barrierenunterschied zwischen **TS2a** und **TS2b** mit **PPFIP** ($\Delta\Delta G^\ddagger = 3.2$ kcal mol⁻¹) stimmt mit der experimentell beobachteten hohen Enantioselektivität überein (Eintrag 11, Tabelle 1). Wie in Abbildung 2 gezeigt, ist der Barrierenunterschied hauptsächlich auf den Unterschied in den nicht-kovalenten Wechselwirkungen in den beiden Übergangszuständen zurückzuführen (Details siehe in Hintergrundinformationen). Im bevorzugten **TS2a** umfassen die stabilisierenden $\pi \cdots \pi$ -Wechselwirkungen Allyl-Phenyl- und Phenyl-Phenyl-Wechselwirkungen (grün und gelb hervorgehoben). Im Gegensatz dazu hat der ungünstigere **TS2b** nur eine Phenyl-Phenyl-Wechselwirkung. Das Fehlen dieser stabilisierenden $\pi \cdots \pi$ -Wechselwirkungen in anderen Palladacyclus-Katalysatoren wie **FIP** und **PPFOP** führt zu niedrigen ee-Werten (Einträge 1 und 5, Tabelle 1).

Zusammenfassend haben wir über eine diastereospezifische katalytische enantioselective allylische Substitution berichtet, die durch einen planar-chiralen Pentaphenylferrocenylimidazolin-Palladacyclus-Katalysator ermöglicht wird. Cyclische Oximester werden mit allylischen Trichloracetimidaten so umgesetzt, dass die Doppelbindungsgeometrie des allylischen Substrats in den allylischen Substitutionsprodukten erhalten bleibt. Letztere wurden mit hoher Enantio- und Regiokontrolle gebildet. DFT-Rechnungen sprechen stark für einen konzertierten S_N2-Weg und schließen Wege über π -Allyl-Pd-Komplexe aus. Wesentlich für die hohe Effizienz hinsichtlich Regio- und Enantiokontrolle ist die Stabilisierung des allylischen Fragments im S_N2-Übergangszustand durch π -Wechselwirkungen mit den Phenylsubstituenten des Pentaphenylferrocenyl-Katalysator-kerns.

Danksagung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, PE 818/4-2) finanziell unterstützt. Xin Yu dankt dem China Scholarship Council (CSC) für ein Promotionsstipendium. Gang Lu dankt der National Natural Science Foundation of China (Nr. 21973055), der Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2019MB049), dem Taishan Scholar der Shandong Province (Nr. tsqn201812013) und dem Qilu Young Scholar der Shandong University für die finanzielle Unterstützung. DFT-Berechnungen wurden auf der HPC Cloud Plattform der Shandong University durchgeführt. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie unterstützen, sind in den Hintergrundinformationen zu diesem Artikel verfügbar.

Stichwörter: Allylische Substitution · Asymmetrische Katalyse · Diastereospezifisch · Palladium · Regioselektiv

- [1] Ausgewählte Übersichten: a) "Asymmetric Allylic Substitutions": G. Helmchen in *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 102–106; b) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 258–297; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 264–303; c) L. Milhau, P. J. Guiry,

- Top. Organomet. Chem.* **2011**, *38*, 95–154; d) G. Poli, G. Prestat, F. Liron, C. Kammerer-Pentier, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *38*, 1–63; e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [2] Ausgewählte Übersichten: a) G. Helmchen, *Iridium Complexes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, S. 211–250; b) G. Helmchen, A. Dahnz, P. Duebon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, *7*, 675–691; c) M. Diéguez, O. Pàmies, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312–322; d) K. Geurtz, S. P. Fletcher, A. W. van Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1025–1037; e) J.-L. Renaud, B. Demerseman, M. D. Mbaye, C. Bruneau, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 115–133; f) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345; g) B. Sundararaju, M. Achard, C. Bruneau, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4467–4483; h) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2944.
- [3] Für einen interessanten Ansatz, bei dem enantiomerenangereicherte Substrate für die asymmetrische Induktion verwendet wurden und bei dem die (Z)-Geometrie beibehalten werden konnte, siehe: K. Krämer, U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8950–8953.
- [4] Für die Ir-Katalyse wurde kürzlich eine Z-selektive Version entwickelt: R. Jiang, L. Ding, C. Zheng, S.-L. You, *Science* **2021**, *371*, 380–386.
- [5] a) S. Spiess, C. Welter, G. Franck, J.-P. Taquet, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7652–7655; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7764–7767; b) J. Qu, G. Helmchen, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2539–2555; c) J. A. Raskatov, M. Jäkel, B. F. Straub, F. Rominger, G. Helmchen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14314–14328; d) K.-Y. Ye, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5932–5939; e) X. Jiang, J. J. Beiger, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 87–90; f) W. Chen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2068–2071; g) W.-B. Liu, C. Zheng, C.-X. Zhuo, L.-X. Dai, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4812–4821; h) W.-B. Liu, J.-B. Xia, S.-L. You, *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *38*, 155–207; i) J. F. Hartwig, L. M. Stanley, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1461–1475.
- [6] S. Rieckhoff, J. Meisner, J. Kästner, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1404–1408; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 1418–1422.
- [7] Für andere Anwendungen von Isoxazolinonen in der asymmetrischen Katalyse siehe: a) W.-T. Meng, Y. Zheng, J. Nie, N.-Y. Xiong, J.-A. Ma, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 559–567; b) T. Hellmuth, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2788–2791; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2829–2833; c) H. Zhang, B. Wang, L. Cui, X. Bao, J. Qu, Y. Song, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2143–2147.
- [8] Neuere Übersichten zu synthetischen Anwendungen von Isoxazolinonen: a) A. Macchia, A. Eitzinger, J.-F. Brière, M. Waser, A. Massa, *Synthesis* **2021**, *53*, 107–122; b) A. F. da Silva, A. A. G. Fernandes, S. Thurow, M. L. Stivanin, I. D. Jurberg, *Synthesis* **2018**, *50*, 2473–2489; frühe Studien: c) K. Okamoto, T. Oda, S. Kohigashi, K. Ohe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11470–11473; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11672–11675; d) K. Okamoto, T. Shimbayashi, E. Tamura, K. Ohe, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1490–1494; e) S. Rieckhoff, T. Hellmuth, R. Peters, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6822–6830; f) K. Okamoto, T. Shimbayashi, M. Yoshida, A. Nanya, K. Ohe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7199–7202; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7315–7318; g) S. Rieckhoff, M. Titze, W. Frey, R. Peters, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4436–4439; h) T. Shimbayashi, G. Matsushita, A. Nanya, A. Eguchi, K. Okamoto, K. Ohe, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7773–7780; i) S. Rieckhoff, W. Frey, R. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1797–1805.
- [9] a) N. Wannemacher, C. Pfeffer, W. Frey, R. Peters, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 670–682; b) N. Wannemacher, N. Keim, W. Frey, R. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200030; für ähnliche Ansätze s. auch: c) J.-S. Yu, H. Noda, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 818–822; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 826–830; d) M. Nascimento de Oliveira, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4810–4814; e) V. Capaccio, K. Zielke, A. Eitzinger, A. Massa, L. Palombi, K. Faust, M. Waser, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3336–3340.
- [10] a) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z.-Q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694–5698; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5823–5827; b) Z.-Q. Xin, D. F. Fischer, R. Peters, *Synlett* **2008**, 1495–1499; c) D. F. Fischer, A. Barakat, Z.-Q. Xin, M. E. Weiss, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8722–8741; d) R. Peters, Z.-Q. Xin, F. Maier, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1770–1774; e) J. M. Bauer, R. Peters, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2340–2346.
- [11] Ausgewählte weitere Anwendungen dieser Katalysatoren: a) J. M. Bauer, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7634–7638; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7764–7768; b) C. Schrapel, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10289–10293; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10428–10432; c) X. Yu, N. Wannemacher, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10944–10948; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 11037–11041.
- [12] Übersichten zu Ferrocenylpalladacyclen in der asymmetrischen Katalyse: a) C. J. Richards in *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: L.-X. Dai, X.-L. Hou), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, S. 337–368; b) H. Nomura, C. J. Richards, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1726–1740; c) R. Peters, D. F. Fischer, S. Jautze, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *33*, 139–175.
- [13] Die absolute Konfiguration von **E-3aB** und **Z-3aA** wurde durch Röntgen-Einkristallstrukturanalyse bestimmt. Die Hinterlegungsnummern 1898424 (für **E-3aB**) und 1898423 (für **Z-3aA**) erlauben Zugriff auf die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Access-Structures-Service des Cambridge Crystallographic Data Centre und des Fachinformationszentrums Karlsruhe erhältlich: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.
- [14] a) J. S. Cannon, L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2220–2231; b) N. Wannemacher, M. Heberle, X. Yu, A. Demircan, D. M. Wanner, C. Pfeffer, R. Peters, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, <https://doi.org/10.1002/adsc.202200185>.
- [15] a) J. S. Cannon, S. F. Kirsch, L. E. Overman, H. F. Sneddon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15192–15203.
- [16] Darüber hinaus wurde die Substratklasse für Rh- oder Ir-katalysierte allylische Substitutionen beschrieben, um C-X-Bindungen in verzweigten allylischen Regioisomeren zu bilden: J. S. Arnold, Q. Zhang, H. M. Nguyen, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4925–4948.

Manuskript erhalten: 11. Juli 2022
Akzeptierte Fassung online: 28. Juli 2022
Endgültige Fassung online: 19. August 2022