

Asymmetrische Katalyse

Direkte enantioselektive Addition von Alkinen an Imine unter Verwendung eines hocheffizienten Palladacyclus als Katalysator

Camilla Pfeffer, Patrick Probst, Nick Wannemacher, Wolfgang Frey, und René Peters*

Professor Yoshito Kishi zum 85. Geburtstag gewidmet

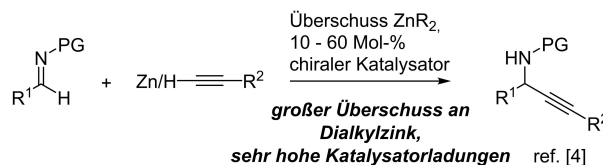
Abstract: Enantiomerenreine Propargylamine sind sehr wertvolle Synthesebausteine. Große Anstrengungen wurden bereits unternommen, um Verfahren zu ihrer Herstellung zu entwickeln. Als vermutlich wichtigste Synthesestrategie ist die 1,2-Addition von Alkinen an Imine zu nennen. Trotz aussichtsreicher Fortschritte sind für die bekannten Verfahren unter Verwendung von Zn- und Cu-Katalysatoren hohe Katalysatorladungen, die typischerweise im Bereich von 2–60 mol % für neutrale Aldiminsubstrate liegen, notwendig. Wir entwickelten einen planar-chiralen Pd-Komplex, welcher als hocheffizienter Katalysator für die direkte asymmetrische Alkin-Addition an Imine dient und sehr geringe Katalysatorladungen ermöglicht. Umsatzzahlen von bis zu 8700 wurden erreicht. Unsere Untersuchungen legen nahe, dass mit Hilfe eines acac-Liganden, der als interne katalytische Base fungiert, ein Pd-Acetylid-Komplex als katalytisch relevantes Intermediat erzeugt wird. Weiterhin konnten wir zeigen, dass der Katalysator unter den Reaktionsbedingungen weitgehend stabil ist und keine Produktinhibierung auftritt. Insgesamt sind 39 Beispiele aufgeführt, die alle nahezu enantiomerenreine Produkte ergaben.

Chirale enantiomerenreine Propargylamine sind wertvolle Bausteine für die Synthese stickstoffhaltiger bioaktiver Verbindungen, einschließlich komplexer Naturstoffe und pharmazeutischer Wirkstoffe.^[1] Außerdem sind sie sehr nützliche Zwischenprodukte für enantiomerenreine Verbindungen wie Aminosäuren, geometrisch reine Allylamine und axial-chirale Allene.^[2] Die wohl allgemeinste Methode zur Herstellung von hoch enantiomerenangereicherten Propargylaminen ist die asymmetrische 1,2-Addition von Alkinen an Imine.^[2] In diesem Zusammenhang sind vor allem die

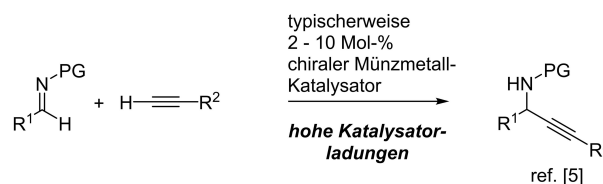
wegweisenden Studien der Merck Research Laboratories zu nennen, in denen Metallacetylide in Gegenwart chiraler Auxiliare mit hervorragenden Enantioselektivitäten an Imine und andere Carbonylderivate addiert wurden, was einen effizienten Zugang zu Wirkstoffen wie Efavirenz ermöglichte.^[1a,3] Auf Grundlage dieser frühen Arbeiten wurden verschiedene katalytische asymmetrische 1,2-Additionen von (in situ erzeugten) Zinkacetyliden an Aldimine entwickelt (Schema 1a).^[2,4] Es wurden hohe Enantioselektivitäten erreicht, doch war ein großer Überschuss an zinkorganischen Reagenzien erforderlich, oft in Kombination mit sehr hohen Katalysatorladungen. Die Verwendung eines metallorganischen Reagenzes konnte für direkte Alkin-Additionen unter Verwendung von Münzmetallkatalysatoren, die in der Lage sind, die Azidität der C_{sp}-H-Bindung des Alkins zu erhöhen, vermieden werden (Schema 1b).^[5] Mit Hilfe von Iminium-Spezies wurden kürzlich Umsatzzahlen (TONs) von bis zu 660 erreicht.^[6] Im Vergleich zur Verwendung von Aldiminen ist die Zahl der Veröffentlichungen,

Frühere Arbeiten

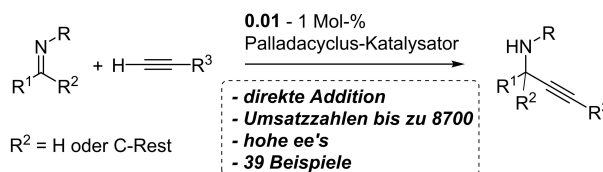
a) Addition von vor- oder in-situ-geformten Zink-Acetyliden



b) Direkte Addition von Acetylenen mit Münzmetall-Katalysatoren



Diese Arbeit



Schema 1. Stand der Forschung im Vergleich mit dieser Arbeit.

[*] C. Pfeffer, P. Probst, N. Wannemacher, 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

© 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.

welche die direkte enantioselektive nukleophile Addition von Alkinen an Ketimine beschreiben, die eine noch größere Herausforderung bezüglich Reaktivität und Enantioselektivität darstellt, geringer.^[1,7]

Hier beschreiben wir einen planar-chiralen Ferrocenyl-Imidazolin-Palladacyclus als sehr effizienten, hoch enantioselektiven Katalysator für direkte Alkin-Additionen an Imine (Schema 1, unten). Im Vergleich zu früheren Arbeiten konnten wesentlich geringere Katalysatorladungen eingesetzt werden, was zu TONs von bis zu 8700 führte.

Für *C,N*-Palladacyclen ist die Position der zusätzlichen Liganden meist steuerbar, da neutrale Liganden (oder Substrate) bevorzugt *trans* zum *N*-Donor koordinieren, während anionische Liganden (oder Substrate) *trans* zum *C*-Donor binden.^[8] Es wurde angenommen, dass diese Eigenschaft genutzt werden kann, um hohe Enantioselektivität in der Titelreaktion zu erreichen. Unsere Forschungsgruppe hat bereits verschiedene planar chirale Metallocen-abgeleitete Imidazolin-Palladacyclen entwickelt und als wirksame Katalysatoren in verschiedenen asymmetrischen Reaktionen erfolgreich eingesetzt.^[9,10]

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die Addition von *p*-Tolylacetylen **2A** an das *N*-Tosyl-substituierte Imin **1a** als Modellreaktion untersucht (Tabelle 1). Die ersten Versuche ergaben nur sehr geringe Produktausbeuten. An-

stelle der gewünschten 1,2-Addition fand eine Dimerisierung der Alkine hin zu Eninprodukten statt. Diese letztgenannte Reaktion wurde ebenfalls optimiert und ermöglichte einen regiodivergenten Zugang zu Eninen, wie kürzlich von uns veröffentlicht.^[11]

Bei diesen frühen Versuchen wurde festgestellt, dass der Ferrocendyl-Bisimidazolin-Bispalladacyclus **[FBIP-Cl]₂**^[9] in Chlorbenzol bei 60 °C keine katalytische Aktivität zeigte, weder für 1,2-Additionen noch für die unerwünschte Alkindimerisierung (Tabelle 1, Eintrag 1). Eine Katalysatoraktivierung mit Silberacetat, um die stabilen Chloridbrücken aufzubrechen und die Substratkoordination zu erleichtern,^[9] lieferte das gewünschte 1,2-Addukt **3aA** als Nebenprodukt in 8 % Ausbeute (Eintrag 2), jedoch mit hohem Enantiomerenüberschuss (95 % *ee*). Nach Katalysatoraktivierung mit Ag(acac) wurde die Dimerisierung fast vollständig unterdrückt und **3aA** als Hauptprodukt in einer Ausbeute von 45 % (Eintrag 3) nahezu enantiomerenrein gebildet. Anschließend wurden weitere planar-chirale Metallocen-basierte Pd^{II}-acac-Komplexe^[9,10] untersucht (Einträge 4–6), wobei sich zeigte, dass der monometallische Pentaphenylferrocenyl-Imidazolin-Palladacyclus **PPFIP-acac**^[10a] keine nachweisbare Alkindimerisierung verursachte und außerdem ein nahezu enantiomerenreines Produkt **3aA** bildete (Eintrag 6). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zu synthetisch nützlichen Ausbeuten (Eintrag 7).

Im Anschluss wurde das elektronenärmere Imin **1b** (Einträge 8–10), welches einen *p*-Nosyl-*N*-Substituenten (4-O₂N-C₆H₄-SO₂) trägt, der als vielseitige *N*-Schutzgruppe bekannt ist, eingesetzt.^[12] Auch hier wurde keine Dimerisierung festgestellt, und das Produkt entstand in hoher Ausbeute und mit hohem *ee*. Eine höhere Temperatur führte zur Bildung von Pd⁰ während der Reaktion. In allen Fällen wurde der Katalysator vor der Katalyse aktiviert und der isolierte acac-Komplex verwendet. Bei der Reaktion von **PPFIP-acac** mit **1b** und **2A** wurde mittels ESI-MS ein Pd-Acetylid-Komplex (*m/z* = 1160.23, gefunden: 1160.23, siehe Hintergrundinformationen) mit dem erwarteten Isotopenmuster nachgewiesen. Weiterhin wurde in dem Reaktionsgemisch freies Acetylaceton mittels ¹H NMR identifiziert, was darauf hindeutet, dass das acac-Gegenion als Base für die Acetylidbildung dient.

Die Bedingungen aus Tabelle 1, Eintrag 10 wurden dann auf verschiedene Alkin-Substrate angewandt (Tabelle 2). Aromatische Alkine mit Donorsubstituenten (Einträge 1–4 bzw. 6, 8) wurden alle gut toleriert und lieferten die entsprechenden Produkte in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneter Enantioselektivität. Eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse ergab eine (*S*)-Konfiguration für das Produkt **3bD**.^[13] Die Verwendung von aromatischen Alkinen mit Akzeptor-Substituenten führte zu guten Ausbeuten und nahezu enantiomerenreinen Produkten (Einträge 7, 9, 10, 11). *Ortho*- (Einträge 3, 8), *meta*- (Einträge 2, 7) und *para*- (Einträge 1, 6, 10–12) sowie Doppelt- und Mehrfachsubstitution (Einträge 4, 9) des aromatischen Rings wurden ebenfalls akzeptiert. Ebenso ein erweitertes π-System (Eintrag 12) und eine Thiopheneinheit (Eintrag 13). Wichtig ist, dass neben aromatischen Alkinen auch Silyl- (Eintrag 14)

Tabelle 1: Entwicklung der Titelreaktion.

Eintrag	Präkat.	Y	x Mol-% T	Ar	Temperatur [°C]	Ausbeute Dimere [%] ^[a]	Ausbeute 3 [%] ^[a]	<i>ee</i> 3 [%] ^[b]
1	[FBIP-Cl] ₂	–	2.5	60 <i>p</i> -Tol	60	0	0	–
2	[FBIP-Cl] ₂	OAc	2.5	60 <i>p</i> -Tol	60	22	8	95
3	[FBIP-Cl] ₂	acac	2.5	60 <i>p</i> -Tol	60	4	45	99
4	[RuBIP-Cl] ₂	acac	2.5	60 <i>p</i> -Tol	60	10	36	97
5	[FIP-Cl] ₂	acac	2.5	60 <i>p</i> -Tol	60	4	19	97
6	[PPFIP-Cl] ₂	acac	2.5	60 <i>p</i> -Tol	60	0	45	> 99
7	[PPFIP-Cl] ₂	acac	2.5	80 <i>p</i> -Tol	80	3	80	99
8	[PPFIP-Cl] ₂	acac	2.5	80 <i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	80	0	98	97
9	[PPFIP-Cl] ₂	acac	0.5	80 <i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	80	0	82	98
10	[PPFIP-Cl] ₂	acac	0.5	85 <i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	85	0	87	98

[a] Mittels ¹H NMR des Rohgemischs mit Mesitylen als internem Standard bestimmt. [b] Mittels HPLC bestimmt. OAc = Acetat; acac = Acetylacetonat.

Tabelle 2: Untersuchung der Substratbandbreite der Alkine.

Eintrag	2	Produkt	R	Ausbeute 3b [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	2A	3bA	4-Me-C ₆ H ₄	87	98
2	2B	3bB	3-Me-C ₆ H ₄	95	> 99
3	2C	3bC	2-Me-C ₆ H ₄	98	> 99
4	2D	3bD	2,4,6-(Me) ₃ -C ₆ H ₂	99	98
5	2E	3bE	Ph	80	98
6	2F	3bF	4-MeO-C ₆ H ₄	99	> 99
7	2G	3bG	3-MeO-C ₆ H ₄	67	> 99
8	2H	3bH	2-MeO-C ₆ H ₄	97	98
9	2I	3bI	3,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	81	98
10	2J	3bJ	4-F-C ₆ H ₄	76	> 99
11	2K	3bK	4-Cl-C ₆ H ₄	51	99
12	2L	3bL	2-Naphthyl	78	98
13	2M	3bM	3-Thienyl	94	97
14	2N	3bN	Et ₃ Si	43	> 99 ^[c]
15 ^[c]	2O	3bO	Ph(CH ₂) ₂	48	> 99
16	2P	3bP	Cyclohexyl	88	> 99
17	2Q	3bQ		92	97
18 ^[d]	2R	3bR		43	> 99

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Mittels HPLC bestimmt. [c] Nach Desilylierung des Produktes bestimmt. [d] 5 Mol-% Katalysator wurden verwendet.

sowie lineare und verzweigte Alkyl-substituierte Alkine (Einträge 15 und 16) eingesetzt werden konnten.

Erwähnenswert ist zudem, dass konjugierte Enine ebenfalls geeignete Substrate sind (1 Mol-% und 5 Mol-% **PPFIP-acac**, Einträge 17 bzw. 18). Die resultierende Produktklasse der Enincarbonamine findet sich in verschiedenen biologisch und medizinisch relevanten Verbindungen wie dem natürlich vorkommenden antibakteriellen und krebsbekämpfenden Wirkstoff Dynemicin A wieder.^[14] In einer früheren Arbeit wurden ein chiraler Zn-Katalysator (15–20 mol %) und ZnMe₂ verwendet, um diesen Produkttyp mit geringer bis guter Enantiokontrolle (57–95 % ee) und guten Ausbeuten (70–96 %) herzustellen.^[15]

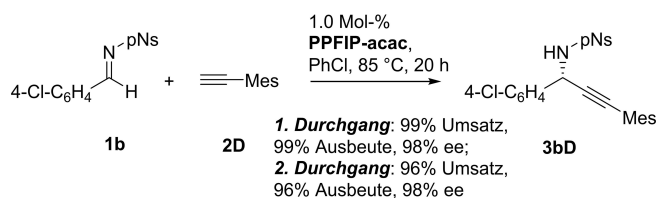
Außerdem wurde die Verwendung verschiedener Aldimin-Substrate **1** untersucht (Tabelle 3). Es wurde festgestellt, dass aromatische Aldimine mit σ -Donor- (Eintrag 2), π -Donor- (Eintrag 3), σ -Akzeptor- (Einträge 4, 6, 7) oder π -Akzeptor- (Eintrag 5) Substituenten verwendet werden können und eine ausgezeichnete Enantioselektivität ermöglichen.

Es konnten sowohl *para*- (Eintrag 2–5), *meta*- (Eintrag 6) als auch *ortho*-substituierte (Eintrag 7) aromatische Imine

Tabelle 3: Untersuchung der Substratbandbreite der Aldimine.

Eintrag	1	2A	R	Ausbeute 3 [%] ^[a]	ee 3 [%] ^[b]
1	1c	3cA	Ph	90	98
2	1d	3dA	4-Me-C ₆ H ₄	90	99
3	1e	3eA	4-MeO-C ₆ H ₄	58	> 99
4	1f	3fA	4-F-C ₆ H ₄	93	> 99
5	1g	3gA	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	95	99
6	1h	3hA	3-Cl-C ₆ H ₄	> 99	> 99
7	1i	3iA	2-Cl-C ₆ H ₄	66	97
8	1j	3jA	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	95	97
9	1k	3kA	2-Naphthyl	41	98
10	1l	3lA	3-Furanyl	78	98
11	1m	3mA	Cyclohexyl	36 ^[c]	99
12	1n	3nA		37	95

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Mittels HPLC bestimmt. [c] Mittels ¹H NMR bestimmt.

**Schema 2:** Untersuchung des Katalysatorrecyclings und der Wiederverwendung.

eingesetzt werden. Darüber hinaus waren Elektrophile mit einem erweiterten π -System (Nr. 9) und einem elektronenreichen aromatischen Heterocyclus (Nr. 10) geeignete Reaktanten. Ein Imin mit einem verzweigten Alkylrest (Eintrag 11) sowie ein α,β -ungesättigtes Imin (Eintrag 12) ermöglichten ebenfalls eine hohe Enantioselektivität, die Ausbeuten waren in diesem Fall jedoch gering.

Die Wiederverwendung des Katalysators wurde kurz in der Synthese von **3bD** untersucht (Schema 2). Nach dem ersten Durchgang wurde der Katalysator wieder aus der Produktmischung durch Behandeln der Reaktionsmischung mit Na(acac) in MeOH bei 22 °C, wässriger Aufarbeitung und chromatographischer Aufreinigung isoliert. Beim zweiten Durchlauf dieses Katalysators wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, was darauf hinweist, dass der Katalysator bei der angewendeten hohen Reaktionstemperatur ziemlich robust ist.

Wir untersuchten auch die Möglichkeit deutlich geringere Katalysatorladungen zu verwenden (Tabelle 4). Erfreulicherweise kam es zu keinem Einbruch der Enantioselektivität, wenn die Katalysatorladung von 1 auf 0.025 Mol-% reduziert wurde. Unter Verwendung von 0.1 mol % war die Reaktion nach 20 h nahezu vollständig (Eintrag 3). Mit 0.05 und 0.025 Mol-% wurden ebenfalls hohe Ausbeuten erzielt (Einträge 4 und 5). Die Reaktionen verliefen alle sehr glatt,

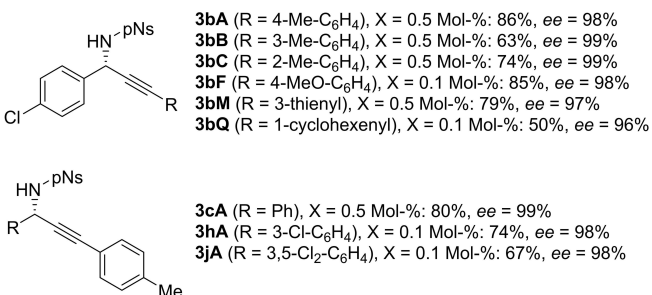
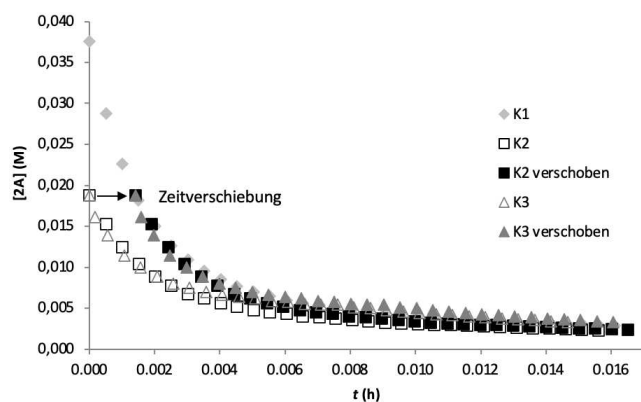
Tabelle 4: Untersuchung der Katalysatorladung.

Eintrag	1b x Mol-%	2D Umsatz 1b [%] ^[a]	Ausbeute [%] ^[a]	3bD TON	ee [%] ^[b]
1	1	99	99	99	98
2	0.5	98	97	194	98
3	0.1	99	98	980	99
4	0.05	88	88	1760	98
5 ^[c]	0.025	86	84	3360	97
6 ^[d]	0.01	88	87	8700	95

[a] Mittels ¹H NMR des Rohgemischs mit Mesitylen als internem Standard bestimmt. [b] Mittels HPLC bestimmt. [c] 30 h. [d] 72 h. TON: turnover number (Umsatzzahl).

da Umsatz und Ausbeute nahezu identisch waren. Eine TON von 8700 wurde in Eintrag 6 mit nur 0.01 Mol-% Katalysator erreicht. Unter Verwendung von 0.24 mg Katalysator wurden so 851 mg **3bD** hergestellt.

Geringere Katalysatorladungen wurden auch für die Synthese weiterer Produkte verwendet und lieferten attraktive Ergebnisse (Schema 3, weitere Ergebnisse siehe Hintergrundinformationen).

**Schema 3.** Anwendung von verringerten Katalysatormengen (Reaktionsbedingungen wie im Tabelle 4).**Abbildung 1.** Reaktionsprofile von **2A** unter den Bedingungen von Tabelle 5.**Tabelle 5:** Anfangskonzentrationen für die RPKA “same excess” Experimente.

Exp.	[1b]/ [mmol L ⁻¹]	[2A]/ [mmol L ⁻¹]	[PPFIP-acac]/ [mmol L ⁻¹]	[3bA]/ [mmol L ⁻¹]
K1	37.5	37.5	1.875	–
K2	18.75	18.75	1.875	–
K3	18.75	18.75	1.875	18.75

Die Stabilität des Katalysators wurde durch eine reaktionskinetische Analyse (RPKA, reaction progress kinetic analysis) unter Verwendung des sogenannten “Same-Excess”-Protokolls untersucht (Abbildung 1).^[16] Hierfür wurde die Reaktion von **1b** mit **2A** mittels ¹H NMR-Spektroskopie in 1,2-Cl₂C₂D₄ bei 75 °C verfolgt (Details siehe Hintergrundinformationen). Drei Experimente wurden unter Verwendung unterschiedlicher Anfangskonzentrationen durchgeführt (Tabelle 5). Dargestellt ist der zeitabhängige Abfall der Konzentration von **2A**. Experiment K1 (Tabelle 5) dient als Referenzreaktion. In K2 entspricht die Anfangskonzentration von **2A** und **1b** derjenigen der Referenzreaktion, als diese 50 % Umsatz erreicht hatte. Eine zeitliche Verschiebung dieser Kurve deutet auf nahezu identische Reaktionsgeschwindigkeiten hin. In K3 wurden die Bedingungen von K2 verwendet, jedoch wurden zu Beginn 50 Mol-% Produkt zugegeben, da im Referenzversuch K1 nach 50 % Umsatz ebenfalls 50 % Produkt vorhanden waren. Die gute Überlagerung aller Reaktionsprofile zeigt, dass weder einen signifikante Katalysatorzersetzung noch eine Produktinhibierung vorliegt.

Weiterhin wurde auch die Verwendung eines Ketimins untersucht. Die Addition des Alkins **2D** an den cyclischen Iminoester **4** wurde für das Screening der Reaktionsbedingungen ausgewählt (Tabelle 6). In diesem Fall zeigte sich, dass **PPFIP-OTs** in Bezug auf die Enantioselektivität **PPFIP-acac** überlegen war (Einträge 1 und 2). Da die Enantioselektivität jedoch mäßig war, wurden niedrigere Reaktionstemperaturen untersucht. Bei 40 °C wurde das Produkt **5aD** mit hoher Ausbeute in nahezu enantiomeren-

Tabelle 6: Optimierung der asymmetrischen Alkin-Addition an das Ketimin **4**.

Eintrag	X	x mol %	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	acac	5	80	20	97	67
2	OTs	5	80	20	81	76
3	OTs	5	60	20	87	89
4	OTs	5	40	40	96	99
5	OTs	1	40	40	96	99
6	OTs	0.5	40	40	79	99

[a] Mittels ¹H NMR des Rohgemischs mit Mesitylen als internem Standard bestimmt. [b] Mittels HPLC bestimmt.

Tabelle 7: Asymmetrische Addition von Alkinen an das Ketimin 4.

Eintrag	Produkt	R	Ausbeute [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
1	5D	2,4,6-(Me) ₃ -C ₆ H ₂	96	99
2	5A	4-Me-C ₆ H ₄	94	99
3	5E	Ph	60	> 99
4	5F	4-MeO-C ₆ H ₄	97	> 99
5	5J	4-F-C ₆ H ₄	51	> 99
6	5M	3-Thienyl	96	99
7	5Q		86	99
8	5S	4-AcHN-C ₆ H ₄	95	99

[a] Mittels ¹H NMR des Rohgemischs mit Mesitylen als internem Standard bestimmt. [b] mittels HPLC bestimmt.

reiner Form gebildet (Eintrag 4). Auch bei Reduktion der Katalysatorladung auf 0.5 Mol-% wurden attraktive Ausbeuten erzielt (Eintrag 6).

Die Bedingungen von Tabelle 6/Eintrag 5 wurden auf verschiedene Alkine angewandt (Tabelle 7). Auch hier wurden aromatische Alkine gut toleriert und lieferten nahezu enantiomerenreine Produkte. Donorsubstituenten am aromatischen Ring hatten einen positiven Einfluss auf die Ausbeute.

Zusammenfassend haben wir einen planar chiralen Palladacyclus als sehr effizienten Katalysator für hoch enantioselective direkte Alkin-Additionen an Imine beschrieben. Es wurden Umsatzzahlen von bis zu 8700 erreicht, was etwa zwei Größenordnungen höher ist als bei zuvor berichteten Katalysatoren mit neutralen Aldiminen. Es wurde keine zusätzliche Base benötigt, da das acac-Gegenion als vermutlich interne katalytische Base dient. Die MS-Daten unterstützen die Annahme eines Pd-Acetylid-Komplexes als katalytisch relevantes Zwischenprodukt. Kinetische Studien zeigen, dass Katalysatorzersetzung und Produktinhibierung vernachlässigbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass die Methode auf eine breite Palette von Imin- und Alkin-Substraten anwendbar ist und stets nahezu enantiomerenreine Produkte liefert.

Danksagung

Wir danken der Analytikabteilung des Instituts für Organische Chemie der Universität Stuttgart für die Unterstützung und Lennart Schumacher für die Herstellung von Substraten. 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: 1,2-Addition · Asymmetrische Katalyse · Ferrocen · Palladacyclus · Propargylamine

- [1] Ausgewählte Beispiele: a) M. A. Huffman, N. Yasuda, A. E. DeCamp, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590; b) G. S. Kauffman, G. D. Harris, R. L. Dorow, B. R. P. Stone, R. L. Parsons Jr., J. A. Pesti, N. A. Magnus, J. M. Fortunak, P. N. Confalone, W. A. Nugent, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3119; c) M. H. Davidson, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1601; d) B. Jiang, M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2597; e) T. R. Wu, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 15.
- [2] V. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4771–4784.
- [3] a) L. Tan, C.-y. Chen, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 711–713; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 724–727; b) A. Thompson, E. G. Corley, M. F. Huntington, E. J. J. Grabowski, J. F. Remenar, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2028; c) M. E. Pierce, R. L. Parsons, L. A. Radesca, Y. S. Lo, S. Silverman, J. R. Moore, Q. Islam, A. Choudhury, J. M. D. Fortunak, D. Nguyen, C. Luo, S. J. Morgan, W. P. Davis, P. N. Confalone, C.-y. Chen, R. D. Tillyer, L. Frey, L. Tan, F. Xu, D. Zhao, A. S. Thompson, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski, R. Reamer, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) J. F. Traverse, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3273; b) L. Zani, T. Eichhorn, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587; c) G. Blay, L. Cardona, E. Climent, J. R. Pedro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5593; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5675; d) S. Zhu, W. Yan, B. Mao, X. Jiang, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6980; für Additionen an Aldehyde, s. z.B.: e) S. Niwa, K. Soai, *Kenso J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937–943; f) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373–381.
- [5] Ausgewählte Beispiele: a) C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2535; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2651; b) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638; c) C.-J. Li, C. Wei, *Chem. Commun.* **2002**, 268; d) N. Gommermann, C. Koradin, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5941; e) N. Gommermann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2005**, 4175; f) T. F. Knöpfel, P. Aschwanden, T. Ichikawa, T. Watanabe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6097; g) A. Bisai, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405; h) Y. Lu, T. C. Johnstone, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11284–11285; i) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2360; j) M. J. Campbell, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1369; k) F. S. P. Cardoso, K. A. Abboud, A. Aponick, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14548; l) W. Lin, R. Cao, W. Fan, Y. Han, J. Kuang, H. Luo, B. Miao, X. Tang, Q. Yu, W. Yuan, J. Zhang, C. Zhu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 277; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 281; m) C. Zhao, D. Seidel, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **2015**, *137*, 4650; n) M. Ohara, Y. Hara, T. Ohnuki, S. Nakamura, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8848–8851.
- [6] Q. Liu, H. Xu, Y. Li, Y. Yao, X. Zhang, Y. Guo, S. Ma, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 19.
- [7] a) B. Jiang, Y.-G. Si, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 216; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 218; b) G. Huang, J. Yang, X. Zhang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5587; c) L. Yin, Y. Otsuka, H. Takada, S. Mouri, R. Yazaki, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 698; d) H. Takada, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4762; e) K. Morisaki, M. Sawa, R. Yonesaki, H. Morimoto, K. Mashima, T. Ohshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6194; f) Z. Ling, S. Singh, F. Xie, L. Wu, W. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5364; g) R.-R. Liu, L. Zhu, J.-P. Hu, C.-J. Lu, J.-R. Gao, Y. Lan, Y.-X. Jia, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5890; h) Q. Chen, L. Xie, Z. Li, Y. Tang, P. Zhao, L. Lin, X. Feng, X. Liu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 678; i) K. Morisaki, M. Sawa, J.-y. Nomaguchi, H. Morimoto, Y. Takeuchi, K. Mashima, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8417.
- [8] a) J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) C. J. Richards, in *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis* (Hrsg: L.-X. Dai and 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.
- [9] Ausgewählte Arbeiten: a) S. Jautze, P. Seiler, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1260; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1282; b) S. Jautze, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9424; c) S. Jautze, S. Diethelm, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2009**, *28*, 2001; d) M. Weber, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12222; e) M. Weber, J. E. M. N. Klein, B. Miehlich, W. Frey, R. Peters, *Organometallics* **2013**, *32*, 5810; 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) M. Weiss, R. Peters, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 310; i) X. Yu, N. Wannemacher, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10944; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 11037.
- [10] Ausgewählte Arbeiten: 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) R. Peters, Z.-q. Xin, F. Maier, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1770; c) S. H. Eitel, S. Jautze, W. Frey, R. Peters, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2218; d) J. M. Bauer, W. Frey, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7634; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7764; e) C. Schrapel, R. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10289; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10428; f) C. Schrapel, W. Frey, D. Garnier, R. Peters, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2448.
- [11] C. Pfeffer, N. Wannemacher, W. Frey, R. Peters, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5496.
- [12] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. Aufl., Wiley-Interscience, Hoboken, **2006**.
- [13] Die Hinterlegungsnummer 2171073 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) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, G. K. Shulte, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3752; b) J. A. Porco Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7410; c) M. Konishi, H. Ohkuma, M. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449.
- [15] Z.-Y. Yang, T.-L. Liu, Y. Zheng, S. Li, J.-A. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3905.
- [16] D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10852.

Manuskript erhalten: 10. Mai 2022
Akzeptierte Fassung online: 14. Juni 2022
Endgültige Fassung online: 19. Juli 2022