

Synthese von Aminosäuren

Neuere Entwicklungen in der katalytischen asymmetrischen Synthese von α - und β -Aminosäuren**

Jun-An Ma*

Stichwörter:

Aminosäuren · Asymmetrische Katalyse · Chiralität ·
Diastereoselektivität · Enantioselektivität

Zur stereoselektiven Synthese von Aminosäuren, die von zentraler Bedeutung für den Aufbau chiraler Naturstoffe und Pharmazeutika ist, wird neben Enzymen ein breites Sortiment von chiralen Reagentien, Auxiliaren und Katalysatoren eingesetzt. Effiziente Methoden zur Synthese von chiralen proteinogenen und nichtproteinogenen Aminosäuren beruhen häufig auf asymmetrischen Reaktionen unter Verwendung katalytischer Mengen chiraler Verbindungen. Dieser Kurzaufsatz fasst neuere Entwicklungen zur katalytischen Synthese von α - und β -Aminosäuren zusammen.

1. Einleitung

Chirale α - und β -Aminosäuren sind die einfachsten Bausteine zur Herstellung von pharmazeutischen und agrochemischen Zielverbindungen wie Peptiden, Proteinen und vielen anderen Naturstoffen.^[1] Ebenfalls weit verbreitet ist ihre Anwendung als Substrate, Auxiliare und Katalysatoren in der modernen organischen Synthese.^[2] Vier Strategien zur Herstellung von chiralen Aminosäuren haben sich durchgesetzt: biotechnologische Methoden, chemische Synthesen mit Reagentien aus dem Chiral Pool, Trennung von racemischen Gemischen und asymmetrische Synthesen. Asymmetrische Synthesen können entweder mit chiralen Reagentien oder mit Auxiliaren ausgeführt werden. Katalytische asymmetrische Synthesen ermöglichen die Herstellung großer Mengen von enantiomerenangereicherten oder enantiomerenreinen Produkten mithilfe katalytischer Mengen einer chiralen Verbindung und sind anderen Methoden daher zweifellos überlegen. In diesem Kurzaufsatz werden neuere Entwicklungen bei der Synthese von α - und β -Aminosäuren zusammengefasst, wobei sowohl Synthesen mit metallorganischen als auch mit metallfreien organischen Katalysatoren berücksichtigt werden.

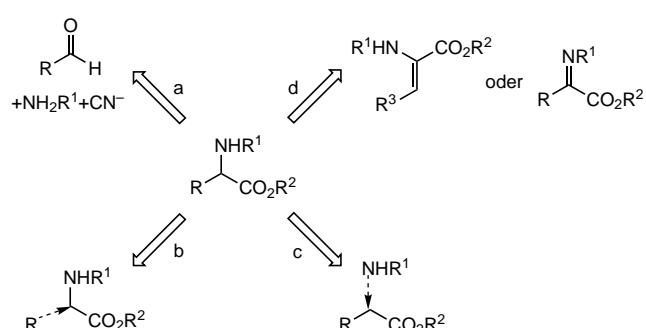
[*] Dr. J.-A. Ma

Institute and State Key Laboratory
of Elemento-Organic Chemistry
Nankai University, Tianjin 300071 (Volksrepublik China)
Fax: (+86) 22-2350-3438
E-mail: majun_an68@yahoo.com

[**] Ich danke Professor Run-Qiu Huang und Professor Zheng-Zhi Zhang für ihre hilfreichen Vorschläge und konstruktive Kritik sowie Professor Qi-Lin Zhou für die Unterstützung meiner Forschungsprojekte.

2. Katalytische asymmetrische Synthesen von α -Aminosäuren

Eine Reihe von Ansätzen zur katalytischen asymmetrischen Synthese von α -Aminosäuren beruht auf C-C- und C-N-Verknüpfungsreaktionen (Schema 1, Routen a–d).^[3] Besonders hervorzuheben sind jüngere Arbeiten zur katalytischen asymmetrischen Strecker-Reaktion^[4] (Route a) und zur katalytischen asymmetrischen Hydrierung von Dehydroaminoäsuren^[5] (Route d). Des Weiteren wurden bedeutende Fortschritte bei asymmetrischen α -Aminosäuresynthesen durch C-C-Verknüpfung (Route b) und C-N-Verknüpfung (Route c) erzielt.



Schema 1. Ansätze zur Synthese von α -Aminosäuren.

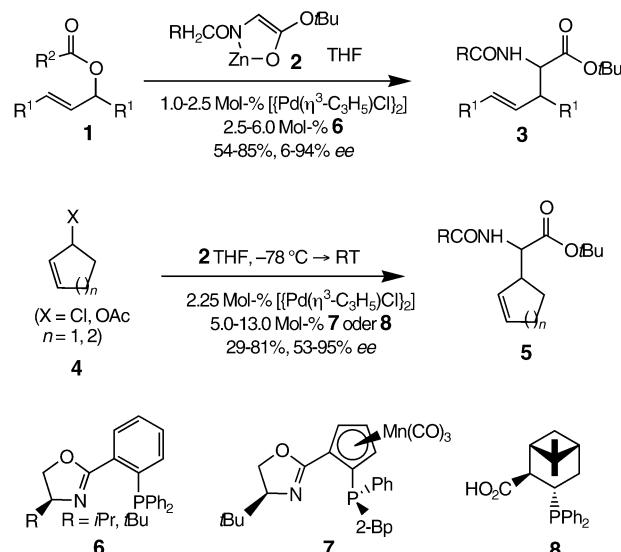
2.1. Asymmetrische C-C-Verknüpfungen

2.1.1. Glycin- α -Anionenäquivalente

Helmchen und Mitarbeiter berichteten kürzlich über Pd^{II}-katalysierte asymmetrische allylische Substitutionen mit den

Glycinester-Zinkenolaten **2** als Nucleophilen zur Synthese von α -alkylierten γ,δ -ungesättigten Aminosäuren **3** mit mittleren bis hohen Enantioselektivitäten (Schema 2).^[6] Die Diastereoselektivität der Substitution hängt entscheidend vom eingesetzten Liganden ab. So erwiesen sich die chiralen P,N-Liganden **6** für die Umsetzung der acyclischen Substrate **1** als am besten geeignet, während bei Reaktionen der cyclischen Verbindungen **4** das Cymantrenderivat **7** oder die Phosphanylmyrtansäure **8** zu besseren Ergebnissen führten.

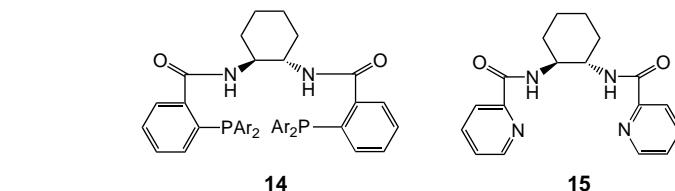
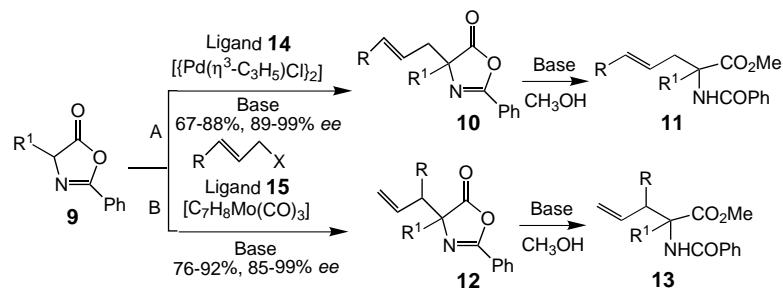
Die Arbeitsgruppe um Trost verwendete substituierte Azlactone **9** als Nucleophile in asymmetrischen allylischen Alkylierungen (AAA) zur Synthese α,α -disubstituierter α -Aminosäuren.^[7] Je nach katalytischem System verlaufen diese Reaktionen auf zwei unterschiedlichen Wegen (Schema 3, Routen A und B): Bei der Pd^{II} -katalysierten AAA führt die Umsetzung von Azlactonen **9** als Nucleophilen mit Cinna-



Schema 2. Asymmetrische allylische Substitution mit Glycinester-Zinkenolaten **2** als Nucleophilen. 2-Bp = 2-Biphenyl.



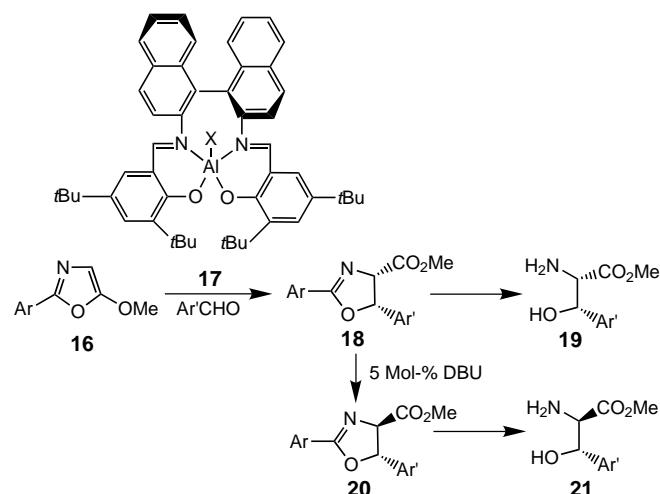
Jun-An Ma stammt aus der chinesischen Provinz Henan. Seinen B.Sc. erhielt er 1991 von der Henan University, den M.Sc. 1994 von der Nankai University. 1994 bis 1996 arbeitete er für die Guangzhou Baihua Flavor and Fragrance Company, bevor er an der Nankai University 1999 unter Anleitung von Professor Run-Qiu Huang promovierte. Anschließend arbeitete er dort bei Professor Qi-Lin Zhou, dann als Postdoc in der Gruppe von Dr. D. Cahard an der Université Rouen. Seine Forschung konzentriert sich auf neue Methoden der asymmetrischen Synthese und Katalyse sowie bioorganische Chemie.



Schema 3. Asymmetrische allylische Alkylierung mit Azlactonen **9** als Nucleophilen.

myl-Substraten zu den unverzweigten Produkten **10** (Route A), während bei der Mo-katalysierten AAA (Route B) mit hohen Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten die verzweigten Verbindungen **12** entstehen. Durch Solvolyse der Azlactone **10** und **12** in Methanol werden die geschützten α -Aminosäuren **11** bzw. **13** in hohen Ausbeuten erhalten.

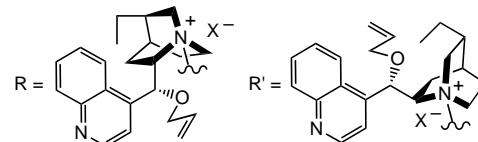
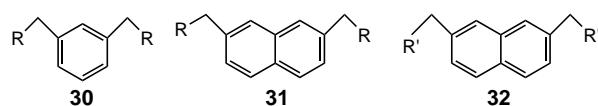
Aufbauend auf den Arbeiten von Suga und Mitarbeitern^[8] entwickelte die Arbeitsgruppe um Evans kürzlich den chiralen Al^{III} -Salen-Katalysator **17** für einen Aldoladditions-Acyltransfer-Prozess mit dem 5-Methoxyoxazol **16** als Glycinolether-Synthon (Schema 4).^[9] Durch diesen Prozess konnte eine Reihe von aromatischen Aldehyden in hohen Ausbeuten (90–100 %) und mit guten Stereoselektivitäten (d.r. 74:26–99:1, 92–99 % ee) in die vielseitig einsetzbaren *cis*-2-Oxazolin-4-carbonsäureester **18** überführt werden. Diese Substrate werden durch Isomerisierung mit DBU glatt in die *trans*-Isomere **20** umgewandelt, sodass beide Diastereomere der α -Amino- β -hydroxycarbonsäuren, **19** und **21**,



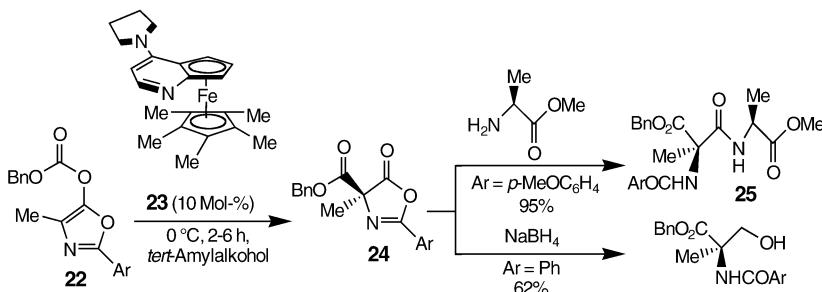
Schema 4. Lewis-Säure-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion. X = SbF_6 , DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

zugänglich sind. Lösungsmittel und Salzzusätze beeinflussen nachweislich die Katalysatoreffizienz. Aliphatische Aldehyde reagieren unter den Standardreaktionsbedingungen nicht.

Wie Steglich und Höfle 1970 berichteten, kann 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als nucleophiler Katalysator für die Umlagerung von O-acylierten Azlactonen in die entsprechenden C-acylierten Oxazolinone eingesetzt werden.^[10] Aufbauend auf diesen Arbeiten entwickelten Fu und Mitarbeiter die erste katalytische asymmetrische Variante dieser 1,2-Acyl-Wanderung (Schema 5).^[11] In Gegenwart des planar-chiralen DMAP-Derivats **23** wurden Substrate wie **22** in ausgezeichneten Ausbeuten (93–95 %) und mit hohen Enan-



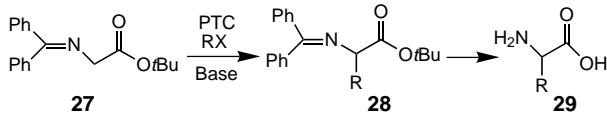
Schema 5. Asymmetrische Umlagerung, katalysiert durch das planar-chirale DMAP-Derivat **23**. Bn = Benzyl.



Schema 5. Asymmetrische Umlagerung, katalysiert durch das planar-chirale DMAP-Derivat **23**. Bn = Benzyl.

tioselektivitäten (88–92 % ee) in die Oxazolinderivate **24** überführt. Diese konnten glatt zu den α,α -dialkylierten α -Aminosäurederivaten **25** und **26** umgesetzt werden.

Nach der ersten enantioselektiven Alkylierung der *tert*-Butylglycinester-Benzophenon-Schiff-Base **27** mithilfe eines Cinchona-Alkaloid-Phasentransferkatalysators (PTC) durch O'Donnell und Mitarbeiter (Schema 6)^[12] gelang den Arbeitsgruppen um Lygo^[13] und Corey^[14] unabhängig voneinander die Entwicklung effizienterer Katalysatoren mit der 9-Anthracenylmethyl-Gruppe.

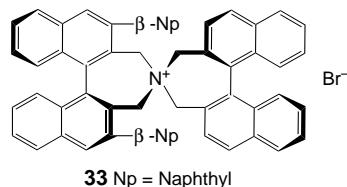


Schema 6. Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren durch phasentransferkatalysierte Alkylierung von Glycinester-Schiff-Basen. PTC = Phasentransferkatalysator.

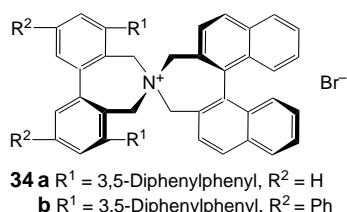
Ausgehend von der Beobachtung, dass voluminöse Substituenten am Chinuclidin-Stickstoffatom von Cinchona-Alkaloiden die Stereoselektivität erhöhen, synthetisierten Park und Mitarbeiter dimere Ammoniumsalze von Cinchona-Alkaloiden (**30–32**, Schema 7), die sich als hoch effiziente Phasentransferkatalysatoren erwiesen.^[15] Die katalytische enantioselektive Alkylierung des Glycinesterderivats **27** mit 1–5 Mol-% **30**, **31** oder **32** und 50-proz. wässriger Kalilauge in Toluol/CHCl₃ führt mit hohen Ausbeuten (50–96 %) und

ausgezeichneten Enantioselektivitäten (90–99 % ee) zu den gewünschten Produkten **28**. Die Cinchona-Alkalide sind relativ kostengünstig erhältlich, sodass auch die Derivate mit zwei Cinchona-Einheiten leicht synthetisiert werden können.

Die Arbeitsgruppe um Maruoka entwickelte den hoch effizienten Katalysator **33**, ein *C*₂-symmetrisches chirales Ammoniumsalz mit Binaphthylgerüst, für die Alkylierung des Glycinderivats **27** (Schema 6).^[16] Mithilfe dieses Katalysators gelang unter milden Bedingungen und bei kurzen Reaktionszeiten die Synthese der

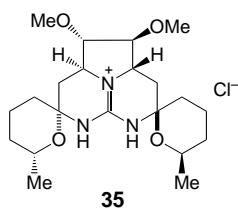


alkylierten Verbindungen **28** mit hohem Enantiomerenüberschuss. Nachteile dieses Systems sind die begrenzten Möglichkeiten beim Design des Katalysator, da zwangsläufig zwei chirale Binaphthyl-Einheiten vorhanden sind; außerdem gestaltet sich die Modifizierung schwierig. Ein entscheidender Fortschritt beim molekularen Design von chiralen Phasentransferkatalysatoren gelang kürzlich ebenfalls Maruoka et al. mit der Entwicklung von *C*₂-symmetrischen chiralen quartären Ammoniumsalzen **34** mit einer chiralen Binaphthyl-Einheit und einem leicht modifizierbaren achiralen Biphenylsubstituenten.^[17] Die phasentransferkatalysierte Alkylierung von **27** mit **34** als Katalysator verläuft unter milden



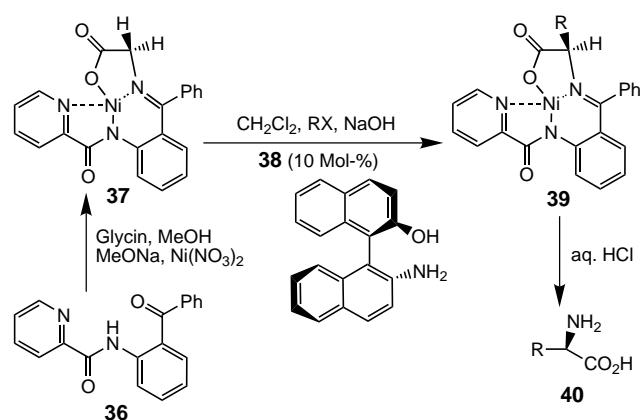
Bedingungen enantioselektiv (92–95 % *ee*) und mit hohen Ausbeuten (61–95 %).

Nagasawa und Mitarbeiter entwarfen das pentacyclische Guanidinderivat **35** als chiralen *C*₂-symmetrischen Phasentransferkatalysator für die enantioselektive Alkylierung von



27.^[18] Die Produkte der Alkylierung wurden in guten Ausbeuten (61–90 %) bei hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten (76–90 % *ee*). Der Katalysator muss zwar für eine hinreichende Reaktivität und Enantioselektivität in großen Mengen (30 Mol-%) eingesetzt werden, lässt sich jedoch durch Säulenchromatographie nahezu quantitativ zurückgewinnen.

Belokon et al. beschrieben ein neues Substrat/Katalysator-System zur effizienten asymmetrischen Synthese einer breiten Palette von α -Aminosäuren (Schema 8).^[19] Der



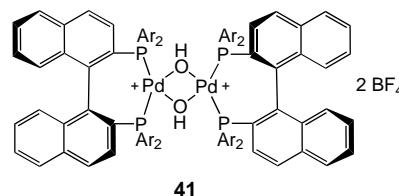
Schema 8. Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren durch phasentransferkatalysierte Alkylierung des Metallkomplexes **37**.

Komplex **37**, der durch Kondensation von *N*-(2-Benzoylphenyl)pyridin-2-carboxamid (**36**) mit Glycin und $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ zugänglich ist, wurde als Substrat in der Synthese von α -Aminosäuren **40** durch phasentransferkatalysierte Alkylierung eingesetzt. Mit aktivierten Alkylhalogeniden wurden die Produkte **39** in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (90–98.5 % *ee*) erhalten, nichtaktivierte Alkylhalogenide reagierten dagegen mit niedrigeren Ausbeuten. Entscheidend für den Erfolg dieser Umsetzung ist offenbar die primäre Aminogruppe des Katalysators **38** (nobin: 2-Amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl); Substitution dieser Gruppe führt zu einem drastischen Rückgang der asymmetrischen Induktion.

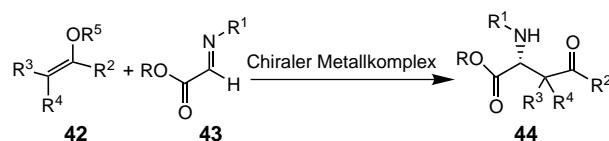
2.1.2. Glycin- α -Kationenäquivalente

Seit Weinrebs bahnbrechenden Ergebnissen^[20] ist das Anwendungspotenzial von α -Iminoestern für die Synthese chiraler α -Aminosäuren bekannt, und eine Reihe von Methoden für die katalytische asymmetrische Addition verschiedenster C-Nucleophile an α -Iminoester (Mannich-Reaktionen) wurde entwickelt.

Sodeoka und Mitarbeiter beschrieben das erste Beispiel für die Pd^{II} -katalysierte asymmetrische Addition von Silylenolethern an α -Iminoester.^[21] Mit dem chiralen zweikernigen μ -Hydroxopalladium-binap-Katalysator **41** wurde der

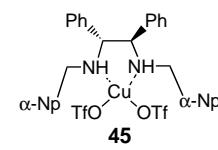


Silylenolether **42** in einer Mannich-Reaktion an den *N*-Aryl- α -iminoester **43** addiert (Schema 9). Die chiralen γ -Oxo- α -aminoester **44** wurden mit mittleren bis hohen Enantioselektivitäten erhalten (53–90 % *ee*).

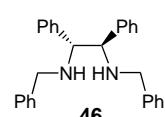


Schema 9. Asymmetrische Alkylierung von α -Iminoestern mit chiralen Metallkomplexen als Katalysatoren. Substrate: Katalysator **41**: $R^1 = \text{Aryl}$, $R^5 = \text{SiMe}_3$, Me ; Katalysator **45**: $R^1 = \text{Acyl}$, $R^5 = \text{SiR}'_3$; Katalysator **46-ZnF}_2**: $R^1 = \text{NHC(O)Ph}$, $R^5 = \text{SiR}'_3$.

Kobayashi und Mitarbeiter verwendeten den chiralen Cu^{II} -Katalysator **45** für katalytische asymmetrische Mannich-Reaktionen von *N*-Acyliminoester **43** mit Enolethern als direkten Zugang zu *N*-acylierten Aminosäurederivaten **44** (Schema 9).^[22a] Silylenolether und Alkylvinylether reagierten unter milden Bedingungen mit hohen Ausbeuten (76–97 %) und Enantioselektivitäten (90–97 % *ee*).

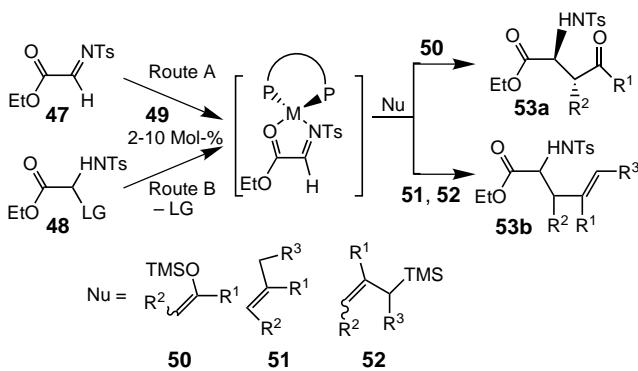


Derselben Arbeitsgruppe gelang auch die katalytische asymmetrische Alkylierung von Hydrazonestern **43** mit Silylenolethern **42** in wässrigem Medium mit einem Katalysator aus dem chiralen Diaminliganden **46** und ZnF_2 (Schema 9).^[22b] Das Lösungsmittel Wasser und der Zusatz kleiner Mengen TfOH sind entscheidend für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf. Von aromatischen und aliphatischen Ketonen abgeleitete Silylenolether **42** ergeben mit guten Ausbeuten (30–91 %) und hohen Stereoselektivitäten



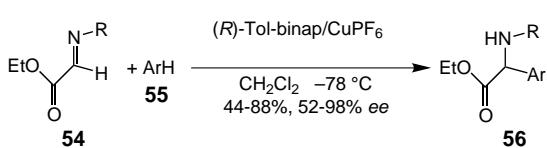
(*syn/anti* 9:1–19:1; *syn*: 86–91 % *ee*) die Hydrazonester **44** ($R = \text{NHBz}$), die mit SmI_2 in die entsprechenden Aminosäuren überführt werden können.

Lectka und Mitarbeiter berichteten umfassend über Methoden zur asymmetrischen Alkylierung von α -Iminoestern **47** oder N,O -Acetalen **48** durch Silylenolether **50**, Alkene **51** oder Allylsilane **52** mit (*R*)-Tol-binap/ CuClO_4 (**49**; Schema 10; binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl).^[23] Die Umsetzung einer Reihe von Silylenolethern führte mit hohen Enantioselektivitäten (bis zu 99 % *ee*) und Diastereoselektivitäten (*anti/syn* bis zu 25:1) zu den γ -Oxo- α -aminosäureestern **53a**, aliphatische Silylenolether ergaben hierbei etwas niedrigere *ee*-Werte. Dieselben Autoren beschrieben auch die Umsetzungen von **47** mit den Alkenen **51** oder Allylsilanen **52** zu den allylischen Aminosäureestern **53b**. Diese ersten Beispiele für katalytische enantioselektive Imino-En-Reaktionen verlaufen ebenfalls mit hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Enantioselektivitäten. Lectka und Mitarbeiter entwickelten außerdem eine präparativ nützliche Synthese von α -Aminosäurederivaten, bei der anstelle von α -Iminoestern die hydrolysestabilen N,O -Acetale **48** (Schema 10, Route B) eingesetzt werden; die Einbußen an Selektivität und Ausbeute sind gering.



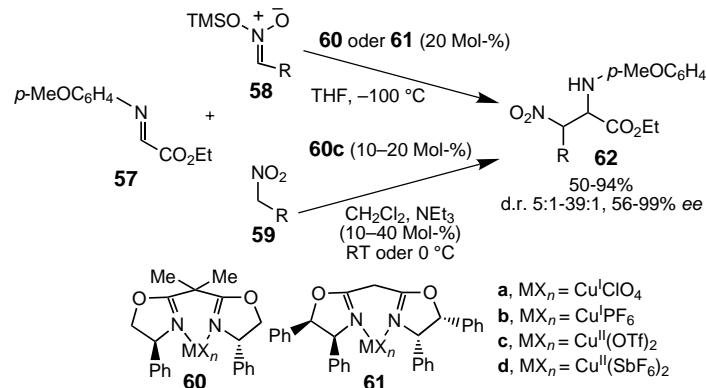
Schema 10. Asymmetrische Alkylierung von α -Iminoestern oder N,O -Acetalen mit dem $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-(R)-Tol-binap}$ -Komplex **49** als Katalysator. LG = Abgangsgruppe; Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Johannsen und Jørgensen et al. verwendeten unabhängig voneinander (*R*)-Tol-binap/ CuPF_6 als Katalysator bei der Addition der Iminoester **54** an elektronenreiche aromatische Substrate **55**. Die Reaktionen führen im Allgemeinen mit guten Ausbeuten und hohen Regio- und Enantioselektivitäten (bis zu 98 % *ee*) zu den chiralen geschützten α -Aryl- α -aminosäureestern **56** (Schema 11).^[24]



Schema 11. Katalytische asymmetrische Arylierung von α -Iminoestern. R = Ts, CO_2Et .

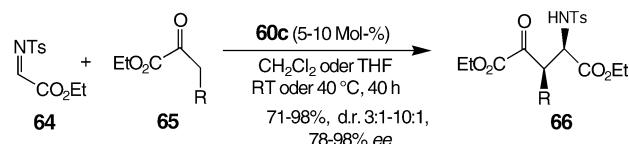
Ebenfalls in der Arbeitsgruppe um Jørgensen wurden kürzlich katalytische asymmetrische Nitro-Mannich-Synthesen der chiralen β -Nitro- α -aminosäureester **62** durch Umsetzung des α -Iminoesters **57** mit den Silylnitronaten **58** oder den Nitroverbindungen **59** in Gegenwart der chiralen Cu^{I} - oder Cu^{II} -Bisoxazolin-Komplexe **60** oder **61** entwickelt (Schema 12).^[25] Die Produkte **62** können in vielseitige α,β -Diamino-



Schema 12. Katalytische asymmetrische Alkylierung eines α -Iminoesters mit Silylnitronaten **58** und Nitroverbindungen **59**. TMS = Trimethylsilyl.

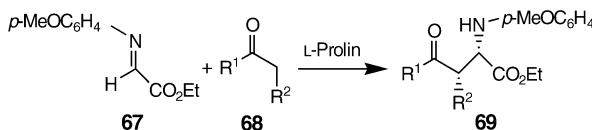
nocarbonsäure-Synthesebausteine überführt werden. Während die katalytische asymmetrische Addition der Silylnitronate **58** an den α -Iminoester **57** bei -100°C in Gegenwart von **60** oder **61** ausgeführt wird, erfolgt die Addition der Nitroverbindungen **59** mit Triethylamin und dem Katalysator **60c** unter Normalbedingungen mit guten Ausbeuten und hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten. Die katalytische Aktivität und Selektivität dieser Reaktionen geht vermutlich auf die Bildung des sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustands **63** mit fünfach koordiniertem Kupfer-Zentrum zurück.

Jørgensen und Mitarbeiter verwendeten den Katalysator **60c** auch bei der präparativ einfachen Umsetzung des α -Iminoesters **64** mit den aktivierten Carbonylverbindungen **65**. Die funktionalisierten γ -Oxo- α -aminosäureester **66** werden mit hohen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten sowie ausgezeichneten Enantioselektivitäten gebildet (Schema 13).^[26] Durch diese Weiterentwicklung steht nun eine Synthesemethode für chirale α -Aminosäurederivate zur Verfügung, die von den leicht zugänglichen Carbonylverbindungen anstelle der meist schwer erhältlichen Silylenolether oder Silylketenacetale ausgeht.



Schema 13. Katalytische asymmetrische Alkylierung des α -Iminoesters **64** mit α -Ketoestern **65**.

Barbas III et al. berichteten über L-Prolin-katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktionen des α -Iminoesters **67** mit einer Vielzahl nicht modifizierter Aldehyde und Ketone **68**, die in mittleren bis hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten die funktionalisierten α -Aminosäureester **69** ergeben (Schema 14).^[27] Im Fall der



Schema 14. L-Prolin-katalysierte asymmetrische Mannich-Reaktion von α -Iminoestern.

aliphatischen Aldehyden **68** ($R^1 = H$) stiegen die Diastereoselektivitäten mit zunehmender Raumerfüllung des Substituenten R^2 . Unsymmetrische Ketone greift das Nucleophil regioselektiv am höher substituierten α -Kohlenstoffatom an. Dieses Konzept ist völlig neuartig und erweitert die Auswahl effizienter Ansätze für die Synthese von Aminosäuren.

2.2. Katalytische asymmetrische C-N-Verknüpfungen

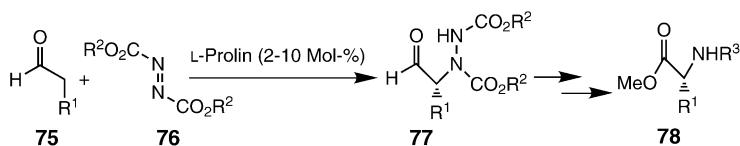
2.2.1. Nucleophile Aminierungen

Die Synthese von α -Aminosäuren durch Einführung der NH₂-Gruppe mit nucleophilen Aminierungsreagentien verläuft im Allgemeinen als S_N2-Substitution. Die Chiralitätszentren werden vor dem nucleophilen Aminierungsschritt eingeführt; chirale Epoxide sowie chirale α -Halogen- oder α -Hydroxycarboxylate sind Beispiele für vielseitige Zwischenstufen.^[3b] Walsh und Mitarbeiter entwickelten eine effiziente und enantioselektive Synthese von geschützten α -Aminosäuren aus terminalen Alkinen (Schema 15).^[28] Die asymmetrische Vinylierung von Benzaldehyd mit Alkinen **70** in Gegenwart des Liganden **71** führte mit hohen Ausbeuten (65–94 %) und Enantioselektivitäten (88–97 % ee) zu den Allylalkoholen **72**, die durch [3,3]-sigmatrope Overman-Umlagerung in die entsprechenden geschützten Allylamine **73** überführt wurden. Die gewünschten Aminosäuren **74** wurden durch Oxidation der Allylamine in guten Ausbeuten (57–92 %) bei unveränderten Enantiomerenüberschüssen erhalten. Ein besonderer Vorteil dieser Methode besteht in ihrer Anwend-

barkeit in der Synthese nichtproteinogener α -Aminosäuren wie *tert*-Leucin und (1-Adamantyl)glycin (>99 % ee) mit sterisch anspruchsvollen Substituenten.

2.2.2. Elektrophile Aminierungen von Enolaten

Die asymmetrische elektrophile Aminierung von Enolaten ist ein relativ ungewöhnlicher Ansatz, da nur wenige elektrophile Quellen für Stickstoffatome bekannt sind.^[3] Wichtige Beiträge zu diesem Gebiet stammen u. a. von Evans und Oppolzer. Kürzlich berichteten Jørgensen et al. und List unabhängig voneinander über die L-Prolin-katalysierte asymmetrische α -Aminierung von Aldehyden **75** mit Azodicarbonsäureestern **76** als Stickstoff-Quelle (Schema 16).^[29] Die chiralen α -aminierten Addukte **77** werden in hohen Ausbeuten und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (89–97 % ee) erhalten. Eine wichtige Anwendung dieser Methode ist die Synthese chiraler α -Aminosäurederivate **78** durch Oxidation der α -aminierten Addukte.



Schema 16. L-Prolin-katalysierte asymmetrische α -Aminierung von Aldehyden.

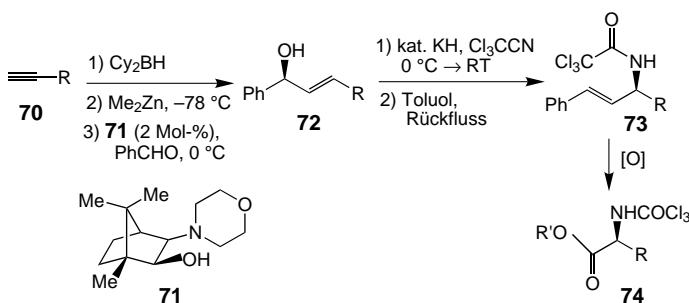
3. Katalytische asymmetrische Synthesen von β -Aminosäuren

Bis vor kurzem waren nur wenige *katalytische* asymmetrische Methoden zur Synthese von β -Aminosäuren bekannt,^[30] in jüngster Zeit gelang es jedoch mehreren Arbeitsgruppen, solche Verfahren zu entwickeln.

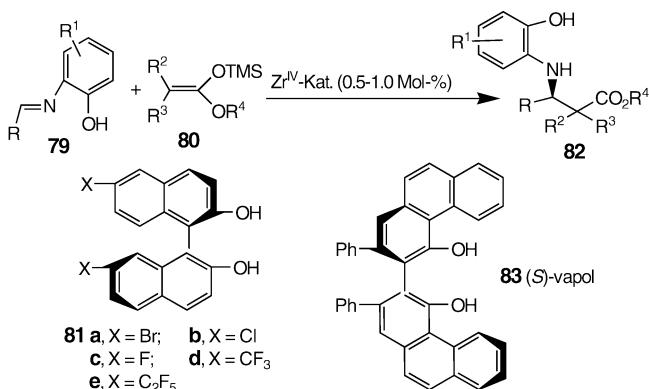
3.1. Asymmetrische C-C-Verknüpfungen

Kobayashi und Mitarbeiter beschrieben die erste katalytische enantioselektive Mannich-Reaktion von Aldimin **79** mit Silylenolethern **80** mithilfe eines chiralen Zr^{IV}-Katalysators aus Zr(OtBu)₄, *N*-Methylimidazol und den binol-Derivaten **81** (Schema 17; binol = 1,1'-Binaphth-2-ol).^[31a] Die

Reaktionen führten mit hohen Ausbeuten (70–100 %) und Enantioselektivitäten (83–98 % ee) zu den chiralen β -Aminosäurederivaten **82**. Die Umsetzung des (*E*)-Ketensilylacetals **80** ($R^1 = o$ -Me, $R^2 = H$, $R^3 = Me$, $R^4 = Ph$) verlief unter bevorzugter Bildung der *anti*-Produkte (*anti/syn* bis zu 98:2) mit optimierten Enantioselektivitäten von 96 % ee für die *anti*-Produkte.^[31b] Entscheidend für die hohen Ausbeuten, Selektivitäten und Umsatzzahlen des Katalysators sind die N-substituierten Hydroxyphenyl-Einheiten an den Aldimin und die elektronenziehenden Substituenten in 6,6'-Stellung der binol-Liganden **81**. Aldimine aliphatischer Aldehyde ergaben mit diesem System generell niedrigere Ausbeuten (45–65 %) und Enantioselektivitäten (80–



Schema 15. Katalytische asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren ausgehend von terminalen Alkinen. Cy = Cyclohexyl



Schema 17. Reaktion der Aldimine **79** mit Silylenolethern **80** in Gegenwart von Zr^{IV}-Katalysatoren.

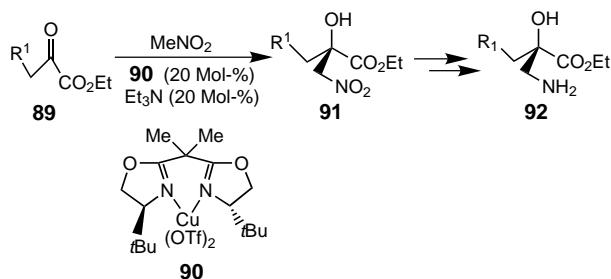
83 % ee). Darüber hinaus sind die Enantioselektivitäten häufig temperaturabhängig: Im Fall des zweifach bromsubstituierten binol-Katalysators **81a** beispielsweise sinkt die asymmetrische Induktion entschieden, wenn die Temperatur von –45 °C auf Raumtemperatur erhöht wird. Für den Einsatz in asymmetrischen Mannich-Reaktionen entwickelte dieselbe Arbeitsgruppe eine luftstabile und lagerungsfähige Variante des chiralen Zirconium-Katalysator mit Molekularsieb als Trägermaterial (ZrMS). Der Katalysator wird aus Zr(OtBu)₄, (R)-6,6'-C₂F₅-binol (**81e**), N-Methylimidazol und pulverförmigem 5 Å-MS durch zweistündiges Erhitzen in Benzol bei 80 °C hergestellt.^[31c] ZrMS wurde erfolgreich in Mannich-Reaktionen mit einer Vielzahl von Iminen eingesetzt; außer aromatischen und heterocyclischen wurden auch aliphatische Aldehyde als Iminvorstufen verwendet. Die gewünschten Produkte wurden mit hohen Ausbeuten (60–100%) und Enantiomerenüberschüssen (85–96 % ee) erhalten.

Die Arbeitsgruppe um Wulff entwickelte einen chiralen Zirconiumkatalysator mit vapol-Liganden (**83**; vapol = „vaulted biphenanthrol“, gewölbtes Biphenanthrol) für Mannich-Reaktionen.^[32] Die asymmetrische Induktion bei Umsetzungen der Aldimine **79** (R = Ar) ist zwischen –45 und 40 °C erstaunlicherweise nicht temperaturabhängig. Mit diesem Katalysatorsystem verlaufen die asymmetrischen Aldolreaktionen von **79** unter Bildung der β-Aminosäureester **82** in hohen Ausbeuten (83–100%) und mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (86–99.8 % ee). Die hohe asymmetrische Induktion wurde auf die Gegenwart einer Methylgruppe in ortho-Stellung zur phenolischen Hydroxyfunktion zurückgeführt. Allerdings sind die von Kobayashi und Wulff et al. entwickelten Reaktion auf Aldiminsubstrate beschränkt.

Murahashi und Mitarbeiter berichteten über die katalytische asymmetrische Synthese der chiralen β-Aminosäure-

derivate **86** und **87** aus den Benzylnitronen **84** und dem Silylenolether **85** mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten (Schema 18).^[33] Als Katalysator wurde ein aus Ti(OiPr)₄, (S)-binol und 4-tert-Butylbrenzcatechin zugänglicher chiraler Ti^{IV}-Komplex **88** eingesetzt. Der Zusatz von 4-tert-Butylbrenzcatechin verbesserte Katalysatoraktivität und Stereoselektion der Reaktion drastisch.

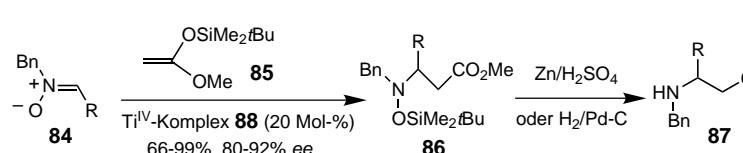
Jørgensen und Mitarbeiter beschrieben die katalytische asymmetrische Henry-Reaktion der α-Ketoester **89** mit Nitromethan in Gegenwart einer Brønsted-Base und einer chiralen Lewis-Säure als Katalysator (Schema 19).^[25c, 34] Das Verhältnis von chiraler Lewis-Säure zu Brønsted-Base erwies



Schema 19. Reaktion der α-Ketoester **89** mit Nitromethan in Gegenwart eines Cu^{II}-Katalysators.

sich als entscheidend für den Reaktionsverlauf: Die höchsten Ausbeuten und Enantioselektivitäten wurden mit äquimolaren Anteilen von Cu^{II}-Komplex **90** und Et₃N erhalten. Als Reaktionsprodukte wurden die chiralen β-Nitro-α-hydroxyester **91** in guten bis hohen Ausbeuten (46–99 %) und Enantioselektivitäten (57–94 % ee) isoliert, die anschließend unter Erhaltung der Enantiomerenüberschüsse mit hohen Ausbeuten in die β-Amino-α-hydroxyester **92** überführt wurden.

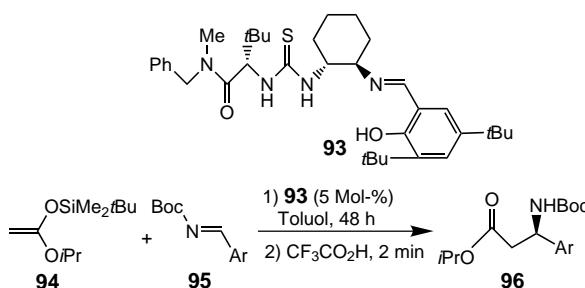
Jacobsen und Wenzel berichteten erst kürzlich über eine hoch effiziente Syntheseroute zu β-Aminosäureestern durch die Addition des Silylenolethers **94** an N-tert-Butoxycarbonylaldimine **95** in Gegenwart des chiralen organischen Katalysators **93** (Schema 20).^[35] Die Umsetzung der aus aromatischen Aldehyden zugänglichen Aldimine **95** liefert die Produkte **96** (84–99 %) mit hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen (86–98 % ee). Die Methode eignet sich insbesondere für die enantioselektive Synthese von Thienyl-, Furyl-, Pyridyl- und Chinolinyl-substituierten β-Aminopropionsäureestern. Über eine erfolgreiche Umsetzung von aliphatischen Aldehyden wurde allerdings nicht berichtet.



Schema 18. Reaktion der Nitrone **84** mit dem Silylenolether **85** in Gegenwart eines Ti^{IV}-Komplexes. Bn = Benzyl.

3.2. Asymmetrische C-N-Verknüpfungen

Ein einfacher und direkter Ansatz zur Herstellung von β-Aminosäurederivaten ist die C-N-Kupplung durch enantioselektive Aza-Michael-Addition von Aziden oder O-Benzylhydroxylaminen an α,β-ungesättigte Amide. Bedeutende Beiträge auf diesem Gebiet stammen u. a. von den Arbeitsgruppen

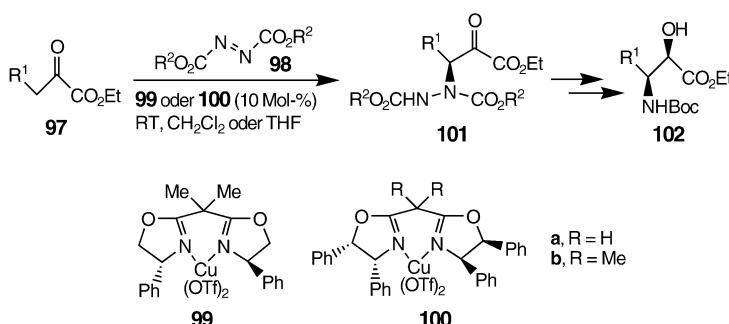


Schema 20. Reaktion des Imins **95** mit dem Silylenolether **94** und dem chiralen Thioharnstoffderivat **93** als Katalysator.

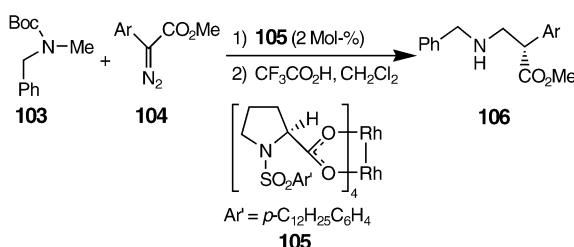
um Sibi und Jacobsen.^[36] Nelson et al. stellten eine katalytische asymmetrische Reaktionssequenz aus Acylhalogenid-Aldehyd-Cyclocondensation und Amin-Ringöffnung für die enantioselektive Synthese von β-Aminosäuren vor.^[36]

Jørgensen und Juhl beschrieben die katalytische asymmetrische α-Aminierung der α-Ketoester **97** mit Azodicarboxylaten **98** (Schema 21).^[37] Mit den chiralen Cu^{II}-Bisoxazolin-Katalysatoren **99** oder **100** wurden die Addukte **101** in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten (29–78 %) und mit hohen Enantioselektivitäten (70–96 % ee) erhalten und anschließend in die chiralen *syn*-β-Amino-α-hydroxykarbonsäureester **102** überführt. Ein Vorteil dieser Methode besteht in der Verwendung aktivierter Carbonylverbindungen anstelle der Silylenolether, deren Handhabung oftmals schwierig ist.

Kurz darauf berichteten Davies und Venkataramani über die Rh^{II}-katalysierte asymmetrische Synthese von substituierten β-Aminosäuren (Schema 22).^[38] Die Reaktion verläuft über eine asymmetrische C-H-Aktivierung des *N*-Boc-ge-



Schema 21. Reaktion von α-Ketoestern mit Azodicarbonsäureestern in Gegenwart von Cu^{II}-Katalysatoren.

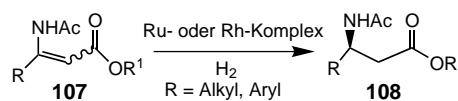


Schema 22. Rh^{II}-katalysierte asymmetrische Synthese von substituierten β-Aminosäuren.

schützten Methylamins **103** durch [Rh₂(*S*-dosp)₄](**105**)-induzierte C-H-Insertion (dosp = *N*-(*p*-Dodecylphenyl)sulfonyl-prolinat). Diese intermolekulare Carbeninsertion in eine C-H-Bindung von **103** ist allgemein anwendbar: Ausgehend von den substituierten Aryldiazoessigsäureestern **104** wurde eine Reihe von substituierten β-Aminosäureestern **106** synthetisiert. Die Reaktionsprodukte wurden mit guten Ausbeuten (55–67 %) und hohen Enantioselektivitäten (87–96 % ee) erhalten und können in wertvolle Aminosäuren und Peptide überführt werden.

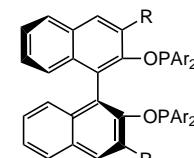
3.3. Asymmetrische Hydrierungen von β-Aminoacrylsäure-Derivaten

Die katalytische Hydrierung von β-Aminoacrylsäure-Derivaten (**107**, Schema 23) ist die einfachste und direkteste Route zu β-Aminosäuren. Bisherige Syntheseverfahren erga-



Schema 23. Asymmetrische Hydrierung von β-Aryl-substituierten β-(Acylamino)acrylaten **107** mit Ru^{II}- oder Rh^I-Katalysatoren.

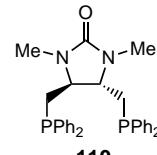
ben allerdings nicht immer gute Enantioselektivitäten.^[39] Als entscheidend erwies sich das unterschiedliche Verhalten der *Z*- und *E*-konfigurierten Substrate bei der Katalyse: Während die Ru- oder Rh-katalysierte Hydrierung von (*E*)-β-Aminoacrylsäure-Derivaten in Gegenwart von chiralen Diphosphanliganden mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten verläuft, wurden bei der Hydrierung des *Z*-Isomers keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt. In einer bemerkenswerten Studie zur Ru^{II}-katalysierten asymmetrischen Hydrierung beschrieben Zhang und Mitarbeiter kürzlich die Umsetzung einer Vielzahl von β-Aryl-substituierten β-(Acylamino)acrylaten **107** in Ethanol mit 2 Mol-% [(*p*-Cymol)RuCl₂]₂ und 4.2 Mol-% des Liganden **109** (Schema 23).^[40]



109a R = 3,5-Me₂C₆H₃, Ar = Ph
b R = Ph, Ar = 3,5-Me₂C₆H₃

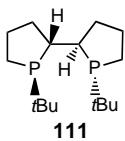
Außer mit dem *o*-Methoxy-substituierten Enamid (80 % ee) wurden durchgehend hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt (96–99 % ee). Bemerkenswerterweise toleriert der Katalysator *E/Z*-Isomerengemische des Substrats; die Katalyseeffizienz war allerdings niedrig (TON < 100).

Lee et al. zeigten, dass Rh^I-Komplexe des 1,4-Diphosphanliganden **110** effektive Katalysatoren für die asymmetrische Hy-



dierung von (*E*)- und (*Z*)-**107** sind. Mit diesem Katalysator verlief die Umsetzung der *Z*-Isomere mit gleichen oder sogar höheren Enantioselektivitäten als mit den *E*-Isomeren.^[41] Das Katalysatorsystem erwies sich auch bei der Hydrierung von *E/Z*-Gemischen (1:1) als effektiv (89–95% ee). Erst

kürzlich beschrieben Zhang und Mitarbeiter ein effizientes Katalysatorsystem aus Rh^I und dem elektronenreichen Diphospholanliganden **111** für die Hydrierung von *E/Z*-Isomerengemischen von β -Alkyl- und β -Aryl- β -(acylamino)acrylaten.^[42] Die Reaktionen verlaufen mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (92–99.6% ee) und hohen Umsatzzahlen (TON 1000), Bedingungen, unter denen die effiziente Synthese einer Vielzahl chiraler β -Alkyl- und β -Aryl- β -Aminosäuren möglich sein sollte. Diese Ergebnisse liefern einen skalierbaren Ansatz für die Hydrierung von *E/Z*-Substratgemischen.



Die Reaktionen verlaufen mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (92–99.6% ee) und hohen Umsatzzahlen (TON 1000), Bedingungen, unter denen die effiziente Synthese einer Vielzahl chiraler β -Alkyl- und β -Aryl- β -Aminosäuren möglich sein sollte. Diese Ergebnisse liefern einen skalierbaren Ansatz für die Hydrierung von *E/Z*-Substratgemischen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Eine Reihe von beeindruckenden und vielversprechenden Methoden für die katalytische asymmetrische Synthese von α - und β -Aminosäuren wurde bereits entwickelt. Zurzeit wird eine Strategie, die auf der Verwendung von rein organischen chiralen Molekülen als asymmetrischen Katalysatoren beruht, besonders intensiv untersucht. Ungeachtet dieser neuen Entwicklungen besteht nach wie vor ein großer Bedarf an neuen Prozessen und an der Optimierung bestehender Verfahren, die nicht alle den Anforderungen an eine moderne organische Synthese genügen. Schließlich ist das Ziel all dieser Entwicklungen die Anwendung in der großtechnischen Produktion von chiralen α - und β -Aminosäuren.

Eingegangen am 11. Oktober 2002 [M1600]

- [1] α -Aminosäuren: a) G. C. Barrett, *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall, London, **1985**; b) J. H. Jones, *Amino Acids and Peptides*, Vol. 23, The Royal Society of Chemistry, London, **1992** (Specialist Periodical Report). β -Aminosäuren: c) „The Chemistry and Biology of β -Amino Acids“: W. J. Hoekstra (Hrsg.), *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 905–1004; d) C. A. Bewley, D. J. Faulkner, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2280–2297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2162–2178; e) A. H. Berks, *Tetrahedron* **1996**, 52, 331–375.
- [2] J. Seydel-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [3] Übersichten: a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; b) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539–1650; c) L. S. Hegedus, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 299–305; d) T. Wirth, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 235–237; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 225–227; e) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517–3599; f) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 645–732.
- [4] Highlight: L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 900–902; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 875–877.
- [5] a) Highlight: K. Rossen, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4747–4749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4611–4613; b) Übersichten: R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 41–75; *Angew.*

- Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40–73; c) M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 363–372.
- [6] T. D. Weiß, G. Helmchen, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2002**, 1270–1271.
- [7] a) B. M. Trost, K. Dogra, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7256–7257; b) Übersicht: B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1–14.
- [8] H. Suga, K. Ikai, T. Ibata, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7040–7047.
- [9] D. A. Evans, J. M. Janey, N. Magomedov, J. S. Tedrow, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1936–1940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1884–1888.
- [10] W. Steglich, G. Höfle, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4727–4730.
- [11] a) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11532–11533; b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412–420.
- [12] a) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353–2355; b) Highlight: A. Nelson, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1685–1687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1583–1585.
- [13] a) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595–8598; b) B. Lygo, J. Crosby, J. A. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1385–1388; c) B. Lygo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1389–1392.
- [14] a) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414–12415; b) E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000–13001.
- [15] a) S.-s. Jew, B.-s. Jeong, M.-s. Yoo, H. Huh, H.-g. Park, *Chem. Commun.* **2001**, 1244–1245; b) H.-g. Park, B.-s. Jeong, M.-s. Yoo, J.-h. Lee, M.-k. Park, Y.-j. Lee, M.-j. Kim, S.-s. Jew, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3162–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3036–3038.
- [16] a) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6519–6520; b) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5228–5239.
- [17] T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1621–1624; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1551–1554.
- [18] T. Kita, A. Georgieva, Y. Hashimoto, T. Nakata, K. Nagasawa, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2956–2958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2832–2834.
- [19] Y. N. Belokon, K. A. Kochetkov, T. D. Churkina, N. S. Ikonnikov, O. V. Larionov, S. R. Harutyunyan, Š. Vyskočil, M. North, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2002–2005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1948–1951.
- [20] S. M. Weinreb, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 131.
- [21] E. Hagiwara, A. Fujii, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2474–2475.
- [22] a) S. Kobayashi, R. Matsubara, H. Kitagawa, *Org. Lett.* **2002**, 4, 143–145; b) S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5640–5641.
- [23] D. Ferraris, B. Young, C. Cox, T. Dudding, W. J. D. Lev Rykhov III, A. E. Taggi, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 67–77, zit. Lit.
- [24] a) M. Johannsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2233–2234; b) S. Saaby, X. Fang, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4280–4282; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4114–4116; c) S. Saaby, P. Bayón, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4352–4361.
- [25] a) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5843–5844; b) N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3080–3083; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2992–2995; c) Highlight: B. Westermann, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 161–163; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 151–153.
- [26] K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3083–3085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2995–2997.
- [27] a) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842–1843; b) A.

- Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867.
- [28] Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225–12231.
- [29] a) A. Bøgevig, K. Huhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657.
- [30] a) E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH, New York, **1997**; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094; c) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154; d) M. P. Sibi, J. J. Shay, M. Liu, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615–6616; e) J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959–8960.
- [31] a) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180–8186; b) S. Kobayashi, J. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4185–4190; c) M. Ueno, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3395–3397.
- [32] S. Xue, S. Yu, Y. Deng, W. D. Wulff, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2331–2334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2271–2274.
- [33] S.-i. Murahashi, Y. Imada, T. Kawakami, K. Harada, Y. Yonemushi, N. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2888–2889.
- [34] a) C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2225; b) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875–4881.
- [35] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.
- [36] Highlight zur enantioselektiven Synthese von β -Lactamen: P. A. Magriots, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4507–4509; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4377–4379, zit. Lit.
- [37] K. Juhl, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420–2421.
- [38] H. M. L. Davies, C. Venkataramani, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2301–2303; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2197–2199.
- [39] a) W. D. Lubell, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 543–554; b) G. Zhu, Z. Chen, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907–6910; c) M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1701–1704; d) D. Heller, J. Holz, H.-J. Drexler, H.-P. Krimmer, A. Börner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6816–6817.
- [40] Y.-g. Zhou, W. Tang, W.-b. Wang, W. Li, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952–4953.
- [41] S.-g. Lee, Y. J. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2429–2431.
- [42] a) W. Tang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4159–4161; siehe auch: b) J. You, H.-J. Drexler, S. Zhang, C. Fischer, D. Heller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 942–945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 913–916.