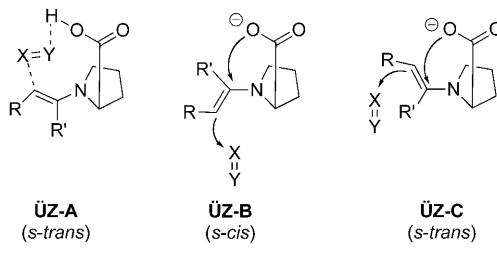


# Kinetischer Nachweis der Bildung von Oxazolidinonen im stereogenen Schritt prolinkatalysierter Reaktionen\*\*

Tanja Kanzian, Sami Lakhdar und Herbert Mayr\*

Die Stereoselektivitäten prolinkatalysierter Reaktionen von Aldehyden oder Ketonen mit Elektrophilen<sup>[1]</sup> werden üblicherweise mit einer Aktivierung des Elektrophils durch das Proton der Carboxygruppe erklärt, wie im List-Houk-Übergangszustand (**ÜZ-A**) in Schema 1 dargestellt.<sup>[2]</sup> Die Bildung

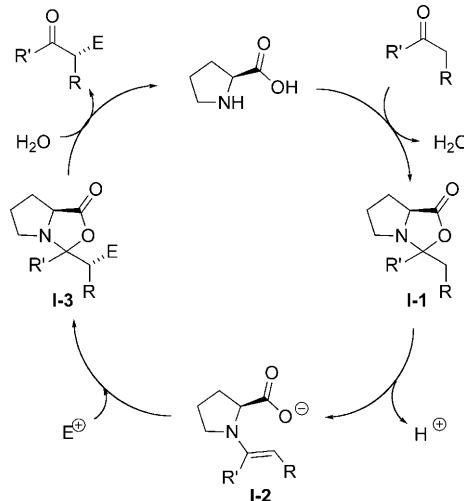


List-Houk-Mechanismus      Oxazolidinon-Mechanismus

**Schema 1.** Modelle für den Übergangszustand prolinkatalysierter Reaktionen von Carbonylverbindungen mit Elektrophilen.

von Oxazolidinonen wurde im Allgemeinen als Sackgasse des Katalysezyklus betrachtet,<sup>[2g]</sup> bis Seebach, Eschenmoser et al. vorschlugen, dass Oxazolidinone nicht unbedingt „parasitäre Spezies“ sein müssen, sondern auch eine entscheidende Rolle für den Verlauf prolinkatalysierter Reaktionen spielen können.<sup>[3]</sup> Bei diesem Mechanismus (Schema 2) reagiert Prolin mit einer Carbonylverbindung unter Bildung des Oxazolidinons **I-1**, welches nach Ringöffnung das *s*-*cis*- und/oder das *s*-*trans*-Konformer des Enamincarboxylats **I-2** liefert. Um die beobachteten Stereoselektivitäten zu erklären, wurde angenommen, dass **ÜZ-B** (Schema 1), über den das stabilere Oxazolidinon gebildet wird, gegenüber dem stereoelektronisch begünstigten **ÜZ-C** bevorzugt ist.<sup>[3]</sup>

Eine Stütze für die Beteiligung eines Enamincarboxylats **I-2** wurde kürzlich von Blackmond, Armstrong et al. geliefert, als sie über die Umkehr der Enantioselektivität prolinkatalysierter Reaktionen von aliphatischen Aldehyden mit Azodicarbonsäureestern in Gegenwart tertiärer Amine berichteten.<sup>[4]</sup> Diese Umkehr wurde durch einen Wechsel von **ÜZ-A** zu **ÜZ-C** bei Anwesenheit tertiärer Amine erklärt, wobei der

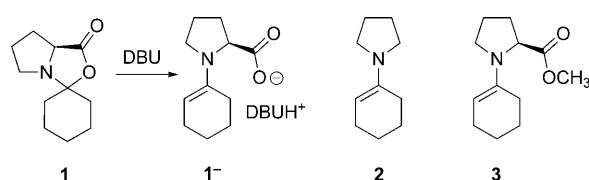


**Schema 2.** Aktive Rolle von Oxazolidinonen in prolinkatalysierten Reaktionen nach Seebach, Eschenmoser et al.<sup>[3]</sup>

Angriff des Elektrophils am *s*-*trans*-Isomer des Enamincarboxylats **I-2** erfolgt. Die Funktion der Carboxylatgruppe konnte jedoch nicht geklärt werden; sie soll entweder als sterisch abschirmende Gruppe wirken oder in Übereinstimmung mit Seebach, Eschenmoser et al. am Additionsschritt beteiligt sein.<sup>[4]</sup>

Anchimere Unterstützung (Nachbargruppenbeteiligung) wurde bei einer Vielzahl von Reaktionen, z.B. bei solvolytischen Substitutionsreaktionen sowie elektrophilen Additionen und Eliminierungen, aus stereochemischen und kinetischen Untersuchungen abgeleitet.<sup>[5]</sup> Wegen der konformativen Flexibilität der intermedial gebildeten Enamine lieferten stereochemische Untersuchungen keinen Beweis für oder gegen die Bildung von Oxazolidinonen im stereogenen Schritt.<sup>[1e]</sup> Daher setzten wir nun kinetische Methoden zur Klärung dieser Frage ein.

Um sterische und elektronische Effekte zu trennen, untersuchten wir die Kinetik der Reaktionen der von Prolin, Pyrrolidin und Prolinmethylester abgeleiteten Enamine **1**<sup>-</sup>, **2** bzw. **3** mit den Benzhydrylium-Ionen **4a-f** und den Chinonmethiden **4g-j**, die in Tabelle 1 zusammengestellt sind. In früheren Arbeiten hatten wir gezeigt, dass sich die Elektrophilie von Benzhydrylium-Ionen und Chinonmethiden durch Variation der *para*- und *meta*-ständigen Substituenten fein



[\*] T. Kanzian, Dr. S. Lakhdar, Prof. Dr. H. Mayr

Department Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Butenandtstraße 5–13 (Haus F), 81377 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-2180-77717  
E-Mail: Herbert.Mayr@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Wir danken Johannes Ammer für seine Hilfe bei den Laserblitzphotolyseexperimenten, Konstantin Troshin für seine Hilfe bei den HPLC-Analysen, Roland Appel und Dr. Armin Ofial für hilfreiche Diskussionen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Ma 673/21-3) für finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201004344> zu finden.

**Tabelle 1:** Als Referenzelektrophile eingesetzte Benzhydrylium-Ionen **4a–f** und Chinonmethide **4g–j**.

Elektrophil		$E^{[a]}$
<b>4a</b>		X=NMe <sub>2</sub>
<b>4b</b>		X=N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
<b>4c</b>		n=2
<b>4d</b>		n=1
<b>4e</b>		n=2
<b>4f</b>		n=1
<b>4g</b>		Y=Ph; Z=OMe
<b>4h</b>		Y=Ph; Z=NMe <sub>2</sub>
<b>4i</b>		Y=tBu; Z=NO <sub>2</sub>
<b>4j</b>		Y=tBu; Z=Me
		-7.02
		-7.69
		-8.22
		-8.76
		-9.45
		-10.04
		-12.18
		-13.39
		-14.36
		-15.83

[a] Werte für **4a–f** aus Lit. [6], für **4g–j** aus Lit. [7].

abstimmen lässt, ohne dass die sterische Umgebung der Reaktionszentren verändert wird.<sup>[6]</sup> Die empirischen Elektrophilieparameter in Tabelle 1 zeigen von oben nach unten eine kontinuierliche Abnahme der Reaktivität um insgesamt 8 Größenordnungen.

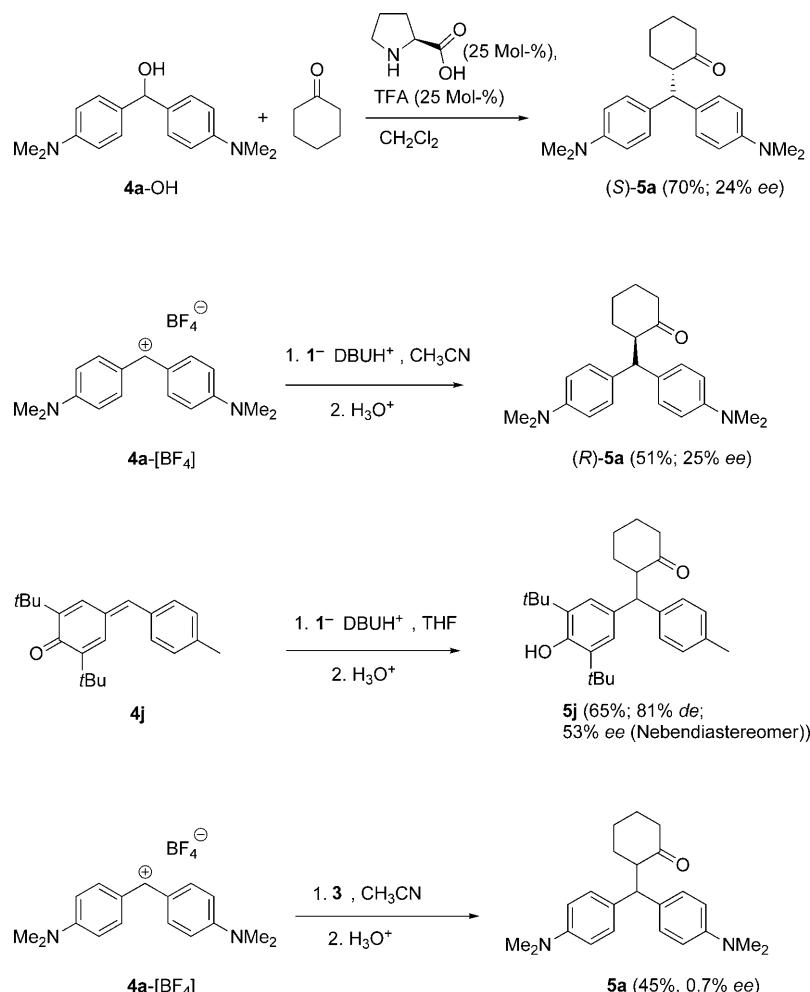
Wie kürzlich von Cheng et al. berichtet, ergibt die katalysierte Reaktion von Cyclohexanon mit 4,4'-Bis(dimethylamino)benzhydrol (**4a-OH**) das Produkt (*S*)-**5a** mit 16% ee.<sup>[8]</sup> Unter den gleichen Reaktionsbedingungen erhielten wir (*S*)-**5a** mit 24% ee (Schema 3). Die entsprechende Reaktion des Benzhydryliumsalzes **4a-[BF<sub>4</sub>]** mit dem Enamincarboxylat **1**–, das durch Behandlung des Oxazolidinons **1** mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) erhalten wurde, lieferte (*R*)-**5a** mit 25% ee. Die Reaktion des Chinonmethids **4j** mit **1**– ergab das  $\alpha$ -substituierte Cyclohexanon **5j** mit 81% de. Während der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers nicht bestimmt werden konnte, zeigte das Nebendiastereomer einen ee-Wert von 53%. Die Reaktion von **4a-[BF<sub>4</sub>]** mit dem Prolinester **3** ergab **5a** annähernd racemisch (0.7% ee).

Die Geschwindigkeiten der Reaktionen von **1**–, **2** und **3** mit den Elektrophilen **4** wurden in CH<sub>3</sub>CN bei 20°C photometrisch anhand des Abfalls der Absorptionen der farbigen Elektrophile bestimmt. Für Reaktionen mit Geschwindigkeitskonstanten  $k_2 < 10^6 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$  wurde die Stopped-Flow-Methode verwendet, während zur Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten  $k_2 > 10^6 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$  die Benzhydrylium-Ionen wie früher beschrieben<sup>[9]</sup> durch Laserblitzphotolyse generiert wurden. Um Reaktionsbedingungen erster Ordnung zu erreichen, wurden alle kinetischen Untersuchungen mit einem hohen Überschuss der Enamine **1**–, **2** und **3** gegenüber den Elektrophilen **4** durchgeführt. Die Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung,

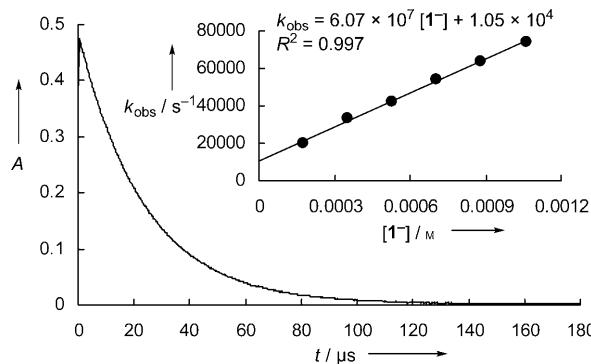
$k_{\text{obs}}$ , wurden aus dem monoexponentiellen Abfall der Absorptionen der Elektrophile ermittelt (Abbildung 1). Aus den linearen Korrelationen von  $k_{\text{obs}}$  mit den Konzentrationen [**1**–], [**2**] oder [**3**] wurden die Geschwindigkeitskonstanten zweiter Ordnung,  $k_2$ , ermittelt, die in Tabelle 2 aufgelistet sind.

Während die Enamine **2** und **3** als Reinsubstanzen eingesetzt wurden, stellten wir Lösungen von **1**– direkt vor den Messungen durch Zugabe von einem Äquivalent DBU zu **1** her.<sup>[3]</sup> Die quantitative Umsetzung von **1** zu **1**– unter diesen Bedingungen ergab sich aus kinetischen Messungen mit Lösungen, die aus **1** mit 0.95 oder 1.3 Äquivalenten DBU erhalten wurden.<sup>[10]</sup> Details dazu sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

Die  $k_2$ -Werte der Reaktionen von **2** mit **4c–f** in Acetonitril (Tabelle 2) unterscheiden sich von den in Dichlormethan bestimmten Werten<sup>[11]</sup> um weniger als den Faktor 3. Diese geringe Abweichung bestätigt frühere Beobachtungen, dass die Geschwindigkeiten der Reaktionen von Carbokationen mit neutralen  $\pi$ -Systemen nur marginal von der Natur des Lösungsmittels beeinflusst werden.<sup>[12]</sup> Die Logarithmen der  $k_2$ -Werte korrelieren linear mit den empirischen Elektrophilieparametern  $E$  der Referenzelektrophile **4** (Abbildung 2),



**Schema 3:** Stereoselektivitäten der Reaktionen von Cyclohexanon abgeleiteter Enamine mit den Referenzelektrophilen **4a** und **4j**. TFA = Trifluoressigsäure.



**Abbildung 1.** Exponentielle Abnahme der Absorption  $A$  bei 611 nm während der Reaktion von  $\text{1}^-$  ( $5.27 \times 10^{-4}$  M) mit dem laserblitzphotolytisch generierten Benzhydrylium-Ion **4b** bei 20°C in Acetonitril ( $k_{\text{obs}} = 4.25 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ ). Einschub: Bestimmung von  $k_2$  ( $= 6.07 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) aus der Steigung der Korrelation der Geschwindigkeitskonstanten  $k_{\text{obs}}$  mit der Konzentration des Enamins  $\text{1}^-$ .

**Tabelle 2:** Geschwindigkeitskonstanten  $k_2$  für die Reaktionen von  $\text{1}^-$ , **2** und **3** mit den Referenzelektrophilen **4** in Acetonitril bei 20°C.

Nucleophil	Elektrophil	$k_2 [\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}]$	Nucleophil	Elektrophil	$k_2 [\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}]$
$\text{1}^-$	<b>4b</b>	$6.07 \times 10^7$	<b>2</b>	<b>4d</b>	$2.12 \times 10^5$
	<b>4c</b>	$3.03 \times 10^7$		<b>4e</b>	$7.62 \times 10^4$
	<b>4d</b>	$1.31 \times 10^7$		<b>4f</b>	$3.25 \times 10^4$
	<b>4g</b>	$4.41 \times 10^4$	<b>3</b>	<b>4c</b>	$3.74 \times 10^4$
	<b>4h</b>	$1.35 \times 10^4$		<b>4d</b>	$1.40 \times 10^4$
	<b>4i</b>	$8.58 \times 10^2$		<b>4e</b>	$5.98 \times 10^3$
<b>2</b>	<b>4c</b>	$6.43 \times 10^5$		<b>4f</b>	$2.02 \times 10^3$

was die Anwendbarkeit von Gleichung (1) belegt.<sup>[13]</sup> Dies ermöglicht die Berechnung des Nucleophilieparameters  $N$  und des nucleophilspezifischen Steigungsparameters  $s$  für die Enamine  $\text{1}^-$  ( $N = 18.86$ ;  $s = 0.70$ ), **2** ( $N = 16.42$ ;  $s = 0.70$ ) und **3** ( $N = 14.96$ ;  $s = 0.68$ ) in Acetonitril.

$$\lg k_2 (20^\circ\text{C}) = s(N + E) \quad (1)$$

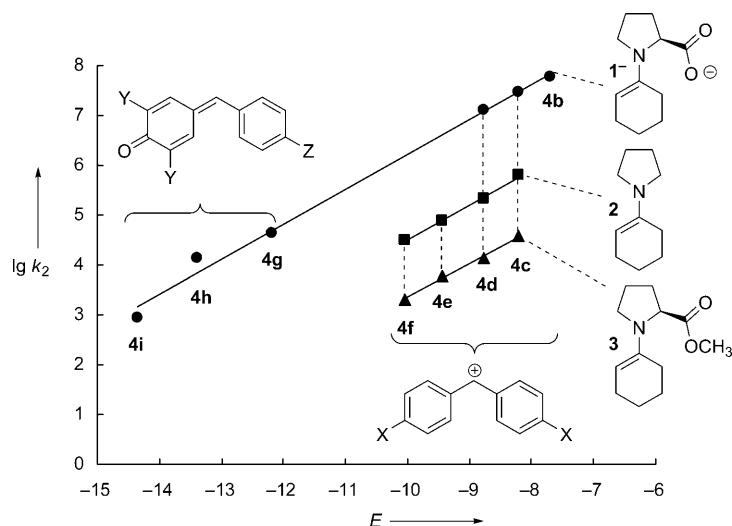
Der Enaminester **3** ist etwa 15 mal weniger reaktiv als das unsubstituierte Enamin **2**, was den elektro-nenziehenden Effekt der Esterfunktion widerspiegelt. Im Gegensatz dazu ist das Enamincarboxylat  $\text{1}^-$  50- bis 60-mal reaktiver als **2** und sogar 800- bis 900-mal reaktiver als **3** (Tabelle 2, Abbildung 2). In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen, dass Reaktionen von gewöhnlichen Enaminen mit den Chinonmethiden **4g-i** in Dichlormethan thermodynamisch ungünstig sind, reagiert **2** nicht mit diesen Verbindungen.<sup>[14]</sup>

Lässt sich für  $\text{1}^-$  ausschließen, dass die  $k_2$ -Werte in Tabelle 2 die Geschwindigkeiten der Addition der Carboxylatgruppe an die Elektrophile **4** widerspiegeln, während die isolierten Produkte **5** das Ergebnis thermodynamischer Produktkontrolle sind? Diese Möglichkeit lässt sich für die Reaktionen von  $\text{1}^-$  mit den Chinonmethiden **4g-i** mit Sicherheit ausschließen, da kein Abfall der Absorption beobachtet wurde,

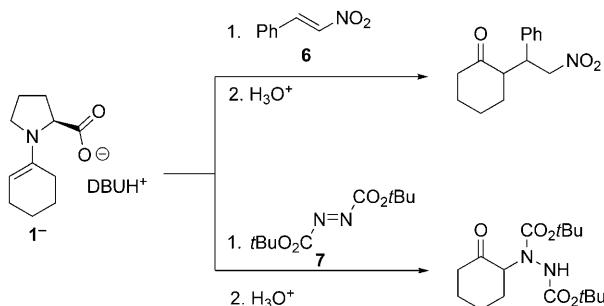
als diese Elektrophile mit Carboxylat-Ionen, z.B. Tetrabutylammoniumacetat, in Acetonitril zusammengeführt wurden (thermodynamisch ungünstig). Das Verschwinden der Benzhydrylium-Ionen **4b-d** bei den Reaktionen mit  $\text{1}^-$  kann ebenfalls nicht auf eine anfängliche Reaktion der Carbokationen mit der Carboxylatgruppe zurückzuführen sein, da frühere Untersuchungen zur Kinetik der Reaktion der aminosubstituierten Benzhydrylium-Ionen **4a-f** mit Tetrabutylammoniumacetat gezeigt haben, dass die Reaktionen mit Carboxylat-Ionen<sup>[15]</sup> etwa 10-mal langsamer sind als die nun untersuchten Reaktionen mit  $\text{1}^-$  (Tabelle 2).

Zwei Ursachen können dafür verantwortlich sein, dass  $\text{1}^-$  das mit Abstand reaktivste Nucleophil unter den untersuchten Enaminen ist (Abbildung 2). Eine ist eine anchimere Unterstützung des elektrophilen Angriffs durch die Carboxylatgruppe, wie in ÜZ-B/C von Schema 1 gezeigt. Eine andere ist die elektrostatische Anziehung zwischen den kationischen Elektrophilen **4b-d** und dem anionischen Nucleophil  $\text{1}^-$ . Aus dem Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen von **4a** mit Anilin ( $k_2 = 7.16 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )<sup>[16]</sup> und dem 3-Aminobenzolsulfonat-Ion ( $k_2 = 7.68 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) in Acetonitril kann eine etwa 10-fache Beschleunigung der Kation-Anion-Kombination in Acetonitril durch Coulomb-Anziehung abgeleitet werden.<sup>[17]</sup> Folglich kann die hohe Reaktivität von  $\text{1}^-$  gegenüber **4b**, **4c** und **4d** nur teilweise durch Coulomb-Anziehung erklärt werden, und die anchimere Unterstützung durch die Carboxylatgruppe muss einen signifikanten Beitrag leisten.

Diese Deutung wird durch einen Vergleich der Reaktivitäten der Enamine **1** und **2** gegenüber den neutralen Elektrophilen  $\beta$ -Nitrostyrol (**6**) und Azodicarbonyl-*tert*-butylester (**7**) gestützt, bei denen elektrostatische Anziehung keine Rolle spielen kann (Schema 4). Die Beobachtung, dass das Enamincarboxylat  $\text{1}^-$  100-mal schneller mit **6**, jedoch nur 6-mal schneller mit **7** reagiert als das Enamin **2** (Tabelle 3), zeigt, dass das Ausmaß anchimerer Unterstützung stark von der Natur des Elektrophils abhängt.



**Abbildung 2.** Auftragung von  $\lg k_2$  für die Reaktionen der Enamine  $\text{1}^-$ , **2** und **3** mit den Referenzelektrophilen **4b-i** in Acetonitril bei 20°C gegen deren Elektrophilieparameter  $E$ .



**Schema 4.** Reaktionen von **6**<sup>[3,18]</sup> und **7** mit dem Enamin **1-**.

**Tabelle 3:**  $k_2$ -Werte für die Reaktionen von **1-** und **2** mit **6** und **7** in Acetonitril bei 20 °C.

Elektrophil	Nucleophil	$k_2$ [ $M^{-1} s^{-1}$ ]
<b>6</b>	<b>1-</b>	$2.43 \times 10^3$
	<b>2</b>	$2.27 \times 10^1$
<b>7</b>	<b>1-</b>	$1.80 \times 10^3$
	<b>2</b>	$2.99 \times 10^{2[a]}$

[a] Aus Lit. [19].

Die von uns hier vorgestellten kinetischen Daten belegen somit eindeutig eine anchimere Beteiligung der Carboxylatgruppe bei elektrophilen Additionen an das Enamincarboxylat **1-**. Zusammen mit den Ergebnissen der Gruppen von Blackmond und Armstrong<sup>[4]</sup> stützen diese Daten die Annahme, dass im stereogenen Schritt von prolinkatalysierten Reaktionen die Bildung von Oxazolidinonen möglich ist,<sup>[3]</sup> vor allem wenn starke Basen zugegen sind. Unsere Ergebnisse tangieren nicht die Deutung der Stereoselektivitäten einer Vielzahl prolinkatalysierter Reaktionen durch **ÜZ-A**, wenn das effektive Nucleophil eine Enamincarbonsäure<sup>[1e,20]</sup> und nicht ein Enamincarboxylat-Ion ist.

Eingegangen am 15. Juli 2010

Online veröffentlicht am 4. November 2010

**Stichwörter:** Anchimere Unterstützung · Enaminaktivierung · Reaktionskinetik · Lineare-Freie-Energie-Beziehungen · Nucleophilie

- [1] a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; b) C. Puchot, O. Samuel, E. Duñach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357; c) D. Rajagopal, M. S. Moni, S. Subramanian, S. Swaminathan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1631–1634; d) K. N. Rankin, J. W. Gauld, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155–5159; e) M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5117–5123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997–5003.  
[2] a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912; c) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17; d) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479; e) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890–5892; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*,

5766–5768; f) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13912–13913; g) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839–5842; h) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557; i) C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558–569; j) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Synthesis* **2005**, 1533–1537; k) F. R. Clemente, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11294–11302; l) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819–824; m) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; n) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304–308; o) B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1774–1779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730–1734.

- [3] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hob, W. Prikszovich, B. Lindner, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425–471.  
[4] D. G. Blackmond, A. Moran, M. Hughes, A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7598–7599.  
[5] B. Capon, S. P. McManus, *Neighboring Group Participation*, Vol. 1, Plenum, New York, **1976**.  
[6] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500–9512.  
[7] a) R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 97–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 91–95; b) D. Richter, N. Hampel, T. Singer, A. R. Ofial, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3203–3211.  
[8] L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2045–2049.  
[9] J. Ammer, H. Mayr, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1719–1723.  
[10] Wegen  $N = 15.29$  und  $s = 0.70$  (M. Baidya, H. Mayr, *Chem. Commun.* **2008**, 1792–1794) sind die Reaktionen von DBU mit **4a–4j** viel langsamer als die betrachteten Reaktionen.  
[11] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209–2218.  
[12] a) H. Mayr, R. Schneider, C. Schade, J. Bartl, R. Bederke, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4446–4454; b) H. Mayr, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1415–1428; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1371–1384.  
[13] a) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–957; b) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77.  
[14] B. Kempf, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2003**.  
[15] H. F. Schaller, A. A. Tishkov, X. Feng, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3012–3022.  
[16] F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679–3688.  
[17] Der  $\sigma_m$ -Wert von 0.05 für  $\text{SO}_3^-$  schließt einen merklichen Einfluss dieses Substituenten auf die Nucleophilie der Aminogruppe aus: D. H. McDaniel, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 420–427.  
[18] a) S. J. Blarer, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1637–1654; b) S. J. Blarer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2250–2260; c) S. J. Blarer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3086–3096.  
[19] T. Kanzian, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11670–11677.  
[20] a) P. H.-Y. Cheong, H. Zhang, R. Thayumanavan, F. Tanaka, K. N. Houk, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811–814; b) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040–1041; c) H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. Garcia-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875–886; d) A. K. Sharma, R. B. Sunoj, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6517–6521; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6373–6377.