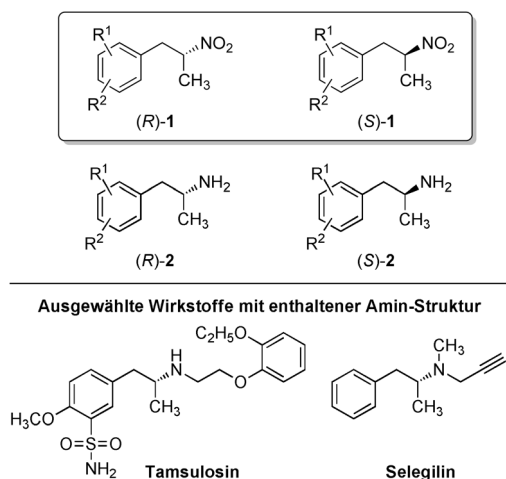


Hochenantioselektive Reduktion von α -methylierten Nitroalkenen**

Edyta Burda, Tina Reß, Till Winkler, Carolin Giese, Xenia Kostrov, Tobias Huber, Werner Hummel* und Harald Gröger*

Die enantioselektive Herstellung von α -substituierten Nitroalkanen vom Typ **1** ist wegen der Verwendung der darauf basierenden Amine **2** in der Wirkstoffsynthese von großem Interesse.^[1] Beispiele für bereits kommerzialisierte Wirkstoffe auf Basis solcher Amine sind Tamsulosin und Selegilin (Schema 1). Heute werden diese Wirkstoffe wegen fehlender geeigneter enantioselektiver katalytischer Synthesemethoden in aufwändiger Weise entweder durch Racematspaltung (auf der abschließenden Stufe eines geeigneten Amins) oder mithilfe eines chiralen Auxiliars (verwendet in stöchiometrischen Mengen und nicht rezyklierbar) hergestellt.^[1,2]



Schema 1. Allgemeine Struktur von Nitroalkanen vom Typ **1** als Vorstufen für Amine vom Typ **2** sowie darauf basierende ausgewählte Wirkstoffe.

Ein vielversprechender alternativer Synthesezugang wäre eine enantioselektive Reduktion α -methylierter Nitroalkene vom Typ **5** im Schlüsselschritt. Das Konzept dieses Verfahrens sowie seine Einbindung in die Herstellung der als Wirkstoffe benötigten Amine oder ihrer Derivate ist in Schema 2 gezeigt. Die *trans*-Substrate **5** sind ausgehend von in ökonomischer Hinsicht attraktiven und leicht verfügbaren Industriechemikalien (Aldehyde, Nitroethan) einfach zugänglich, und für die abschließende Umwandlung der Nitro- in eine Aminogruppe stehen Methoden unter Erhalt der absoluten Konfiguration zur Verfügung.^[3] Allerdings führen die bislang beschriebenen Verfahren zur enantioselektiven Reduktion von Nitroalkanen **5** unter Einsatz von sowohl Chemokatalysatoren als auch Enzymen nur zu geringen bis mäßigen und in wenigen Fällen guten Enantioselektivitäten. So werden unter Einsatz von metallhaltigen Hydrierkatalysatoren für die resultierenden Nitroalkane **1** Enantiomerüberschüsse von maximal 58 % *ee* erzielt.^[4] Alternativ wurde aufgrund der erzielten Erfolge bei der enzymatischen Reduktion von aktivierten C=C-Bindungen einer Vielzahl an Substratklassen^[5] auch die enantioselektive Reduktion von α -methylierten Nitroalkanen **5** unter Einsatz von En-Reduktasen untersucht.^[5,6] Allerdings ergaben solche Enzym-katalysierten Verfahren zur Reduktion dieser Substrate **5** trotz intensiver Forschungen bislang lediglich Enantioselektivitäten von zumeist 0–48 % *ee* und bis vor kurzem maximal 70 % *ee*,^[6a–g] die in einer aktuellen Arbeit auf bis zu 84 % *ee* erhöht werden konnten.^[6h] Hierfür wurde eine Reihe von Ursachen identifiziert, z. B. die hohe CH-Acidität und daraus resultierende Racemisierungsempfindlichkeit von Nitroalkanen **1**^[7] sowie eine generell niedrige Enantioselektivität von Enzymen bei der Reduktion dieser Substratklasse **5**.^[6] Eine Schwierigkeit dürfte hierbei darin liegen, dass sich das Stereozentrum nicht in der einleitenden Hydridanlagerung, sondern erst bei der anschließenden Protonierung des entstandenen Carbanions bildet.^[8] Die Kontrolle der Enantioselektivität von asymmetrischen Protonierungen gilt allgemein als schwierig. Die Vermeidung der konkurrierenden enzymatischen Nef-Reaktion^[9] unter Umwandlung der Nitroalkene **5** in die entsprechenden Ketone ist eine weitere anspruchsvolle Aufgabe. Entsprechend galt generell (und unabhängig vom Katalysatortyp) die Entwicklung einer hochenantioselektiven C=C-Reduktion von Nitroalkanen vom Typ **5** unverändert als Herausforderung. Hier berichten wir über das erste hochenantioselektive Verfahren zur Reduktion von α -methylierten *trans*-Nitroalkanen **5** unter Bildung von Nitroalkanen **1** mit Enantiomerüberschüssen von typischerweise 90–95 % *ee*, wobei als Katalysator ein hierfür besonders geeignetes Enzym in einer effizienten Enzymformulierung eingesetzt wird.

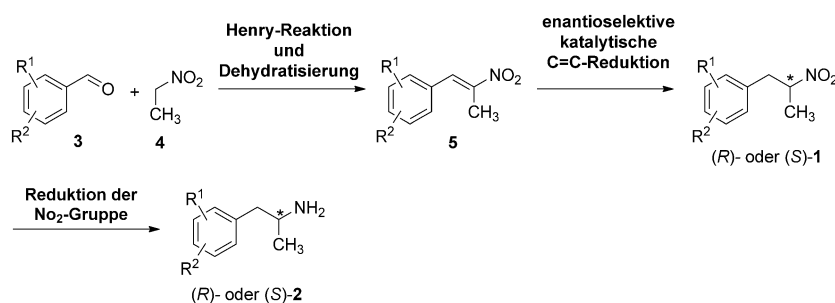
[*] Dr. E. Burda, T. Reß,^[†] C. Giese,^[†] X. Kostrov, T. Huber, Prof. Dr. H. Gröger^[†]
Department Chemie und Pharmazie,
Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, 91054 Erlangen (Deutschland)
E-Mail: harald.groeger@uni-bielefeld.de

T. Winkler, Prof. Dr. W. Hummel
Institut für Molekulare Enzymtechnologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Forschungszentrum Jülich
Stettener Forst, 52426 Jülich (Deutschland)
E-Mail: w.hummel@fz-juelich.de

[†] Aktuelle Adresse: Fakultät für Chemie,
Universität Bielefeld
Universitätsstraße 25, 33615 Bielefeld (Deutschland)

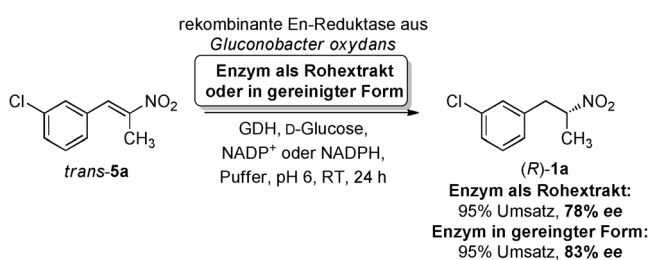
[**] Wir danken dem Land Nordrhein-Westfalen für die großzügige finanzielle Unterstützung im Rahmen des Förderprogramms „Transfer NRW: Science-to-Business PreSeed“.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201301814> zu finden.



Schema 2. Synthesekonzept zum Aufbau chiraler Amine vom Typ (R)- oder (S)-2 auf Basis der enantioselektiven katalytischen Reduktion von Nitroalkenen 5.

Für unsere Suche nach geeigneten Enzymen für diese Reduktion wählten wir zusätzlich zu einer Reihe von in der Synthese häufig verwendeten, literaturbekannten En-Reduktasen eine kürzlich von Hummel et al. identifizierte und in rekombinanter Form vorliegende En-Reduktase aus *Gluconobacter oxydans*,^[10] die bislang allerdings kaum in der Synthese eingesetzt wurde. Dieses Enzym, das zunächst in der für Biotransformationen typischen Form eines Rohextrakts zum Einsatz kam, erwies sich im Unterschied zu anderen verwendeten En-Reduktasen bereits in einleitenden Versuchen als sehr geeignet für die enantioselektive Reduktion des *trans*-Nitroalkens **5a**. So wurde für die Reduktion von **5a** die Bildung des Produkts (R)-**1a**^[11] mit einer Enantioselektivität von zunächst (für diesen Reaktionstyp bereits hohen) 78 % *ee* beobachtet (Schema 3). Allerdings stellten wir auch eine



Schema 3. Abhängigkeit der En-Reduktase-katalysierten Reduktionen vom Reinheitsgrad des Biokatalysators.

Änderung der Enantioselektivität bei längerer Aufbewahrung des Enzyms fest.^[12] Als Ursache für diesen überraschenden Befund wurde von uns eine unerwünschte „Hintergrundaktivität“ durch eine weitere, allerdings nicht oder gering enantioselektive En-Reduktase angenommen.^[13] Nach Betrachtung des bekannten Genoms von *E. coli* haben wir diese Hintergrundaktivität den *E. coli*-eigenen Enzymen nemA (Accession-Nr. NP_416167, „Old Yellow Enzyme“-Familie)^[14] oder NfsB (YP_002998379, Nitroreduktase-Familie) zugeordnet. Dieser Erklärungsansatz veranlasste uns, die Aktivität des aus dem Wirtorganismus *E. coli* selbst stammenden Rohextrakts (ohne Expression der En-Reduktase aus *G. oxydans*) zu untersuchen. Der Einsatz dieses *E. coli*-Rohextrakts führte zur erwarteten Reduktion von **5a** unter Bildung von **1a** mit geringem Enantiomerenüberschuss (< 3 % *ee*), was auf einen nahezu nichtenantioselektiven Re-

aktionsverlauf schließen lässt. Zur Vermeidung dieser unerwünschten Hintergrundaktivität des *E. coli*-Wirtorganismus waren wir im nächsten Schritt interessiert, die rekombinant in *E. coli* überexprimierte Enzymkomponente in gereinigter Form einzusetzen. Hierzu wurde die En-Reduktase aus *G. oxydans* als N-terminales Hexahistidin-Fusionskonstrukt in *E. coli* heterolog überexprimiert, um eine leichte Reinigung des Enzyms mithilfe von Metallchelatchromatographie zu ermöglichen. Der Einsatz dieser gereinigten Form des Enzyms führte zur erwarteten weiteren Erhöhung der

Enantioselektivität bis auf 83 % *ee* bei der Bildung des Produkts **1a** (Schema 3).^[15]

Überraschenderweise führten bei der Untersuchung des Syntheseverfahrens die Änderungen von drei weiteren Parametern, denen bei asymmetrischen Biokatalyse-Reaktionen oftmals wenig Bedeutung beigemessen wird, zu weiteren merklichen Verbesserungen. So konnte die Enantioselektivität weiter gesteigert werden, wenn die gereinigte rekombinante En-Reduktase bei einer verminderten Reaktionstemperatur von 5–15 °C eingesetzt wurde. Hierzu sei angemerkt, dass bei Biotransformationen die Erhöhung der Enantioselektivität durch Herabsetzen der Reaktionstemperatur wesentlich weniger bekannt ist als bei chemokatalytischen Verfahren.^[16] Der beobachtete positive Effekt einer verminderten Reaktionstemperatur von 5–15 °C auf den *ee*-Wert kann aber auch durch eine verlangsamte Racemisierung des Nitroalkans **1a** bedingt sein. Zudem zeigte sich ein positiver Einfluss einer verkürzten Reaktionszeit auf die Enantioselektivität, wobei allerdings eine durch das Reaktionsmedium oder die Glucose-Dehydrogenase sowie die inaktivierte En-Reduktase hervorgerufene Racemisierung des gebildeten Nitroalkans **1a** als Erklärung ausgeschlossen werden kann (diesbezügliche Versuche siehe Hintergrundinformationen). Als vorteilhaft für einen hohen Umsatz und eine hohe Robustheit des Syntheseprozesses erwiesen sich zudem die Ultraschallbehandlung der Mischung der Nitroalkene im Puffer (vor Enzymzugabe) sowie eine weitere Ultraschallbehandlung der Reaktionsmischung nach fünf Stunden Reaktionszeit. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich so eine bessere Durchmischung der heterogenen Reaktionsmischung mit dem in Wasser schwerlöslichen Nitroalken **5** erzielen lässt. Diese optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend auf die Reduktion einer Reihe von Nitroalkenen **5** angewendet, wobei die Reaktionsführung im bereits vergrößerten Maßstab von 100 mL erfolgte (Tabelle 1). Hierbei verliefen die gewünschten stereoselektiven enzymatischen Reduktionen der zunächst als Modells-substrate verwendeten, in *m*-Position Halogen-substituierten Nitroalkene **5a–c** mit sowohl exzellenten (Gesamt-)Umsätzen von 96 bis > 99 % als auch sehr guten Enantioselektivitäten von 93–95 % *ee* (Tabelle 1, Nr. 1–3). Bei den Versuchen 2 und 3 erfolgte zudem eine Aufarbeitung, die zu den Produkten (R)-**1b,c** in hohen Ausbeuten von jeweils 84 % führte. Beim Einsatz des *m*-Methoxy-substituierten Nitroalkens **5d** wurden ebenfalls ein hoher (Gesamt-)Umsatz (95 %) und eine hohe Enantioselektivität (93 % *ee*) erzielt.

Tabelle 1: Enzymatische Reduktion von Nitroalkenen **5** unter optimierten Bedingungen.

Nr. ^[a]	1	R ¹	R ²	Gesamtumsatz [%]	Produkt(1)-bez. Umsatz ^[b,c] [%]	ee ^[e] [%]
1	1a	Cl	H	96	95	94
2	1b	Br	H	> 99	> 99 (84) ^[d]	95
3	1c	I	H	99	99 (84) ^[d]	93
4	1d	OCH ₃	H	95	93	93
5	1e	H	Br	31	27	81
6	1f	H	OCH ₃	53	30	66
7	1g	H	H	76	71	90

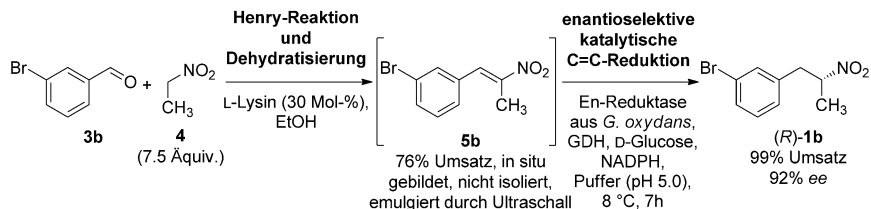
[a] Versuchsnummer; siehe Hintergrundinformationen für die Versuchsvorschrift. Die Bestimmung der jeweiligen Umsätze erfolgte über ¹H-NMR-spektroskopische Vermessung des erhaltenen Rohprodukts. [b] Unter einem solchen Produkt(**1**)-bezogenen Umsatz versteht man die gebildete Menge des entsprechenden Produktes **1** bezogen auf die eingesetzte Menge an Ausgangsverbindung (in %). [c] Die Differenz zwischen Gesamtumsatz und Produkt(**1**)-bezogenem Umsatz entspricht der Menge an jeweils gebildetem Nef-Produkt als Nebenprodukt; Nef-Produkte werden als Nebenprodukte bei den Versuchen 1 (1 %), 4 (2 %), 5 (4 %), 6 (23 %) und 7 (5 %) gebildet. [d] Die in Klammern angegebenen Werte beziehen sich auf die Ausbeute der nach Aufarbeitung und Reinigung erhaltenen isolierten Verbindung. [e] Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte über HPLC an chiraler Phase.

und eine für diesen Reaktionstyp exzellente Enantioselektivität von 93 % *ee* erhalten (Nr. 4). Dies deutet auf eine – im Hinblick auf eine breite Anwendung wünschenswerte – hohe Enantioselektivität des enzymatischen Verfahrens unabhängig von der Art des Substituenten in *m*-Position hin. Die Reduktion der *p*-substituierten Nitroalkene **5e** und **f** ergab hingegen verminderte Enantioselektivitäten von 81 bzw. 66 % *ee* (Nr. 5 und 6). Eine wiederum hohe Enantioselektivität von 90 % *ee* wurde auch beim Einsatz des an der Phenylgruppe unsubstituierten Nitroalkens **5g** erhalten (Nr. 7). Damit können auf Basis dieses praktikablen und einfach durchzuführenden enzymatischen Reduktionsverfahrens nun erstmals hohe Enantioselektivitäten von > 90 % *ee* für enzymatische Reduktionen von α -Methyl-substituierten Nitroalkenen vom Typ **5** erreicht werden.

Ein weiterer Fokus unserer Arbeiten lag auf der Einbindung des entwickelten Verfahrens in eine verbesserte Gesamtsynthese mit Aldehyden als Ausgangsverbindungen für die Nitroalkene **5**. Hierbei bestand das Ziel in der Entwicklung einer Zweistufensynthese der Nitroalkane (*R*)-**1** durch Kombination eines einfachen Verfahrens zur In-situ-Herstellung der Nitroalkene **5** mit deren direkter nachgeschalteter enzymatischer enantioselektiver Reduktion. Ein solcher

Syntheseweg unter Vermeidung der Aufarbeitung der Nitroalkene **5** wurde durch eine organokatalytische Kondensation von Aldehyd und Nitroethan mit nachfolgender direkter Nutzung der dabei entstehenden Reaktionsmischung in der biokatalytischen Reduktion erzielt. Ein Beispiel ist in Schema 4 gezeigt: Hierbei verläuft mit 3-Brombenzaldehyd (**3b**) in Gegenwart von L-Lysin als Organokatalysator die Kondensation mit 76 % Umsatz, und die Enzymkatalysierte Direktumsetzung des dabei als nicht isolierte Zwischenstufe gebildeten Nitroalkens **5b** liefert das gewünschte Produkt (*R*)-**1b** mit 99 % Umsatz und 92 % *ee*.

Wir haben hier über die Entwicklung des ersten hochenantioselektiven Verfahrens zur Reduktion von α -methylierten *trans*-Nitroalkenen **5** unter Bildung der gewünschten Nitroalkane vom Typ (*R*)-**1** mit bis zu 95 % *ee* berichtet. Darüber hinaus gelang die Einbindung dieses präparativ praktikablen Verfahrens in eine chemoenzymatische Gesamtsynthese, bestehend aus einer organokatalytischen In-situ-Umwandlung von Nitroethan und einem Aldehyd zum Nitroalken **5** und dessen direkter nachgeschalteter enzymatischer enantioselektiver Reduktion. Schwerpunkte der gegenwärtigen Arbeiten sind die Enzymoptimierung und Prozessentwicklung sowie die Nutzung dieses neuen Verfahrens für alternative Wirkstoffsynthesen. Lohnenswert erscheint auch die Untersuchung von bereits bekannten, aber bislang geringere *ee*-Werte ergebenden En-Reduktasen in



Schema 4. Kombination einer In-situ-Substratsynthese des Nitroalkens **5b** mit dessen enantioselectiver enzymatischer Reduktion.

gereinigter Form sowie unter den optimierten Reaktionsbedingungen.

Eingegangen am 3. März 2013,
veränderte Fassung am 25. April 2013
Online veröffentlicht am 26. Juli 2013

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Biokatalyse · Nitroalkane · Nitroalkene · Reduktionen

- [1] A. Kleemann, J. Engels, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2001.
- [2] Einsatz stöchiometrischer Mengen nicht rezyklierbarer chiraler Auxiliare am Beispiel von 1-Phenylethylamin: M. Okada, K.

- Yoshida, K. Takanobu (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.), EP 257787, **1988**; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 110020.
- [3] Beispiele für Methoden zur reduktiven Umwandlung von α -substituierten Nitroalkanen in die entsprechenden Amine unter Erhalt der absoluten Konfiguration: a) A. G. M. Barrett, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5733–5734; b) S. Handa, V. Gnanadesikan, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4900–4901.
- [4] a) Y. Li, T. Izumi, *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, 49, 505–508 (0–10% ee); b) Y. Li, T. Izumi, *J. Chem. Res. Synop.* **2003**, 3, 128–129 (4–58% ee).
- [5] Übersichten zur biokatalytischen C=C-Reduktion: a) H. S. Toogood, J. M. Gardiner, N. S. Scrutton, *ChemCatChem* **2010**, 2, 892–914; b) R. Stuermer, B. Hauer, M. Hall, K. Faber, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 203–213; c) D. J. Bougioukou, J. D. Stewart in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Band 2 (Hrsg.: K. Drauz, H. Gröger, O. May), 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, Kap. 27, S. 1111–1163.
- [6] Biokatalytische Reduktionen von α -methylierten Nitroalkanen vom Typ **5**: a) K. Sakai, A. Nakazawa, K. Kondo, H. Ohta, *Agric. Biol. Chem.* **1985**, 49, 2331–2335 (26–43% ee); b) R. R. Bak, A. F. McAnda, A. J. Smallridge, M. A. Trehwella, *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 1257–1260 (0% ee); c) Y. Kawai, Y. Inaba, N. Tokitoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 309–318 (13% ee); d) A. Fryszkowska, K. Fisher, J. M. Gardiner, G. M. Stevens, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4295–4298 (30–70% ee); e) H. Korbekandi, P. Mather, J. Gardiner, G. Stephens, *Enzyme Microb. Technol.* **2008**, 42, 308–314 (2–48% ee); f) H. S. Toogood, A. Fryszkowska, M. Hulley, M. Sakuma, D. Mansell, G. M. Stephens, J. M. Gardiner, N. S. Scrutton, *ChemBioChem* **2011**, 12, 738–749 (0–25% ee); g) Y. Yanto, C. K. Winkler, S. Lohr, M. Hall, K. Faber, A. S. Bommaris, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2540–2543 (0% ee); h) T. Classen, J. Pietruszka, S. M. Schuback, *ChemCatChem* **2013**, 5, 711–713 (56–84% ee).
- [7] Während in frühen Arbeiten niedrige ee-Werte insbesondere auf die Racemisierung von Nitroalkanen zurückgeführt wurden,^[6a,b] berichten spätere Arbeiten^[6c,d] über einen eher geringen und kontrollierbaren Einfluss der Racemisierung. Dies stimmt mit unseren experimentellen Befunden überein, denen zufolge unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine geringe Tendenz zur Racemisierung zu beobachten ist: T. Reß, C. Giese, H. Gröger, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [8] Die Schwierigkeit der kontrollierten Bildung solcher Stereozentren und die besondere Herausforderung der enantioselektiven Reduktion von α -substituierten Nitroalkanen **5** werden dadurch verdeutlicht, dass – anders als im Fall der α -substituierten Nitroalkene **5** – die analogen Reduktionen der β,β -disubstituierten Nitroalkene mit zahlreichen Katalysatoren hochenantioselektiv verlaufen, sowohl beim Einsatz von Enzymen (siehe Lit. [5,6]) als auch bei dem von Chemokatalysatoren, siehe z.B.: S. Li, K. Huang, B. Cao, J. Zhang, W. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8701–8704; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8573–8576, zit. Lit.
- [9] K. Durchschein, W. M. F. Fabian, P. Macheroux, K. Zangger, G. Trimmel, K. Faber, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3364–3369.
- [10] N. Richter, H. Gröger, W. Hummel, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, 89, 79–89.
- [11] Die Zuordnung der absoluten Konfiguration der Überschussenantiomere der erhaltenen Produkte **1a–g** erfolgte anhand eines Vergleichs der Richtungen der ermittelten Drehwerte mit der Richtung des literaturbekannten, in Lit. [6d] angegebenen Drehwerts des Produkts (*S*)-**1g**.
- [12] E. Burda, T. Reß, H. Gröger, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] Grundsätzlich wäre auch eine durch die Glucose-Dehydrogenase (oder in deren Enzymformulierung enthaltene Enzyme) hervorgerufene Hintergrundaktivität denkbar. Dies konnte allerdings durch ein entsprechendes Experiment ausgeschlossen werden (siehe Hintergrundinformationen).
- [14] N. Mueller, C. Stueckler, B. Hauer, N. Baudenstiel, H. Housdon, N. Bruce, K. Faber, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 387–394.
- [15] Im Hinblick auf einen rationalen Erklärungsansatz für die hohe Enantioselektivität der En-Reduktase aus *G. oxydans* wurde ein Homologie-Modeling durchgeführt. Dieses ergab in Übereinstimmung mit den meisten Vertretern der „Old Yellow Enzyme“-Familie ein katalytisch aktives Tyrosin (Y177), das sich für die Protonierung des α -C-Atoms des Substrats verantwortlich zeigt. Bislang konnte keine besondere strukturelle Grundlage für die beobachtete hohe Enantioselektivität der Reduktion von Nitroalkanen **5** bei Einsatz der En-Reduktase aus *G. oxydans* aus dem Homologie-Modeling abgeleitet werden; dieser Aspekt ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Als Vorlage („Templat“) für die Strukturmodellierung der En-Reduktase aus *G. oxydans* fungierte wegen der hohen Sequenzhomologie der beiden Enzyme (70%) die Struktur der En-Reduktase NCR aus *Zymomonas mobilis* (PDB-Code: 4a3u), die beschrieben ist in: S. Reich, H. W. Hoeffken, B. Rosche, B. M. Nestl, B. Hauer, *ChemBioChem* **2012**, 13, 2400–2407.
- [16] Ausgewählte Beispiele: a) T. Sakai, T. Kishimoto, Y. Tanaka, T. Ema, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7881–7884; b) N. Richter, W. Hummel, *Enzyme Microb. Technol.* **2011**, 48, 472–479; c) Übersichtsartikel: T. Sakai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2749–2756.