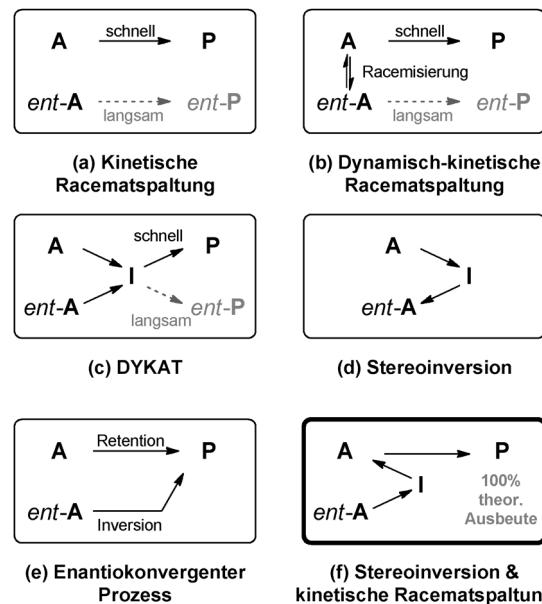


Deracemisierung durch simultane bio-oxidative Racematspaltung und Stereoinversion**

Joerg H. Schrittwieser, Bas Groenendaal, Verena Resch, Diego Ghislieri, Silvia Wallner, Eva-Maria Fischereder, Elisabeth Fuchs, Barbara Grischek, Johann H. Sattler, Peter Macheroux, Nicholas J. Turner* und Wolfgang Kroutil*

Abstract: Deracemisierung, also die Umwandlung eines Racemats in ein enantiomerenreines Produkt mit theoretisch 100% Ausbeute und 100% ee, stellt eine attraktive, aber auch anspruchsvolle Option für die asymmetrische Synthese dar. Hier beschreiben wir ein neuartiges Konzept einer chemo-enzymatischen Deracemisierung mittels einer Kaskadenreaktion. Die Reaktionsfolge beinhaltet zwei enantioselektiven Oxidationsschritte und einen nicht stereoselektiven Reduktions schritt, durch welche zur gleichen Zeit eine Stereo inversion und eine kinetische Racematspaltung realisiert werden. Dieses Konzept wird anhand der Umwandlung von rac-Benzyliso chinolinen in optisch reine (S)-Berbine vorgestellt. Die racemischen Substrate wurden in enantiomerenreine Produkte (ee > 97%) umgewandelt, wobei Umsätze von bis zu 98% und Ausbeuten von bis zu 88% erreicht wurden.

Verschiedene Techniken wurden entwickelt, um die Limitierung kinetischer Racematspaltungen (50% Maximalaus beute) zu überwinden, darunter die dynamisch-kinetische Racematspaltung (DKR),^[1] dynamisch-kinetische asymme



[*] Dr. J. H. Schrittwieser, Dr. V. Resch, E.-M. Fischereder, E. Fuchs, B. Grischek, Dr. J. H. Sattler, Prof. Dr. W. Kroutil
Institut für Chemie, Organische und Bioorganische Chemie
Karl-Franzens-Universität Graz
Heinrichstraße 28, A-8010 Graz (Österreich)
E-Mail: wolfgang.kroutil@uni-graz.at

Dr. B. Groenendaal, Dr. D. Ghislieri, Prof. Dr. N. J. Turner
School of Chemistry, University of Manchester
Manchester Institute of Biotechnology
131 Princess Street, Manchester, M1 7DN (Großbritannien)
E-Mail: nicholas.turner@manchester.ac.uk

Dr. S. Wallner, Prof. Dr. P. Macheroux
Institut für Biochemie, Technische Universität Graz
Petersgasse 12, 8010 Graz (Österreich)

[**] Diese Studie wurde durch den österreichischen Fonds zur Förderung wissenschaftlicher Forschung finanziert (FWF-Projekte P20903-N17 und P22115-N17). E.-M.F. erhielt Mittel aus dem 7. Rahmenprogramm der EU, FP7/2007–2013, unter Grant Agreement no. 289646 (KyroBio). B.G. und D.G. wurden durch ein Marie Curie ITN (Biotrains FP7-ITN-238531) unterstützt; darüber hinaus bedanken wir uns für einen Royal Society Wolfson Merit Award an N.J.T.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201400027> zu finden.

© 2014 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

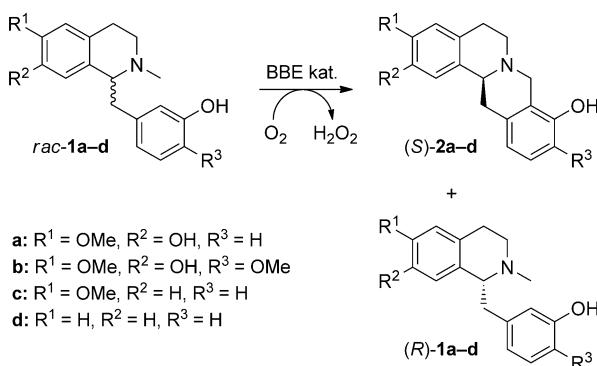
A, ent-A: Substrat-Enantiomere
P, ent-P: Produkt-Enantiomere
I: Prochirales Intermediat

Schema 1. a) Kinetische Racematspaltung, b–e) grundlegende Strategien für die Deracemisierung und f) das neue Konzept der Kombination von Stereo inversion und kinetischer Racematspaltung.

trische Umsetzungen (DYKAT),^[2] Stereo inversion^[3,4] und enantioconvergente Prozesse (Schema 1).^[5,6] Diese Techniken ermöglichen den Vorgang der Deracemisierung, d. h., die Umwandlung eines Racemats in ein optisch reines Produkt, wobei theoretisch Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse von 100% erreicht werden können.

Das Berberin-Brücken-Enzym (BBE) katalysiert die enantioselektive Umsetzung von 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahyd roisochinolinen zu Berbinen durch aerobe C-H-Aktivierung an der *N*-Methylgruppe, wobei eine neue intramolekulare C-C-Bindung geknüpft wird (Schema 2). Diese Reaktion eignet sich zur Herstellung verschiedener neuartiger, optisch reiner Berbine.^[7] Da das Enzym nur ein Substrat-Enantiomer umsetzt, stellt diese Reaktion eine kinetische Racematspal tung dar.

Um die Einschränkungen der BBE-katalysierten kinetischen Racematspaltung zu überwinden, hatten wir zunächst angedacht, das Substrat *in situ* zu racemisieren, um so eine DKR zu erreichen. Diese Strategie stellte sich jedoch insofern



Schema 2. Kinetische Racematspaltung mittels enantioselektiver oxidativer C-C-Bindungsknüpfung, katalysiert durch das Berberin-Brücken-Enzym (BBE).

als problematisch heraus, als unter den bekannten Methoden zur Racemisierung von Aminen – welche auf homogene^[8] oder heterogene^[9] Metallkatalyse oder auf Thiylradikal-vermittelte reversible H-Abstraktion^[10] zurückgreifen – keine Methode nur die Benzylisochinolin-Substrate umsetzte ohne die Berbin-Produkte zu racemisieren. So führte beispielsweise der Einsatz von Shvos Dirutheniumkomplex^[11] unter in der Literatur beschriebenen Bedingungen^[8g] die Racemisierung von Benzylisochinolinen und Berbinen gleichermaßen herbei.^[7a] Raney-Nickel führte zur Zersetzung der komplexen Alkaloide, während Palladium auf Aktivkohle überhaupt keine messbare Racemisierungsaktivität zeigte.

Da ein chemischer Racemisierungsprozess also nicht realisiert werden konnte und da auch kein geeignetes Enzym für die Racemisierung dieser Substanzen bekannt ist,^[12] war eine alternative Zugangsweise nötig. Allerdings schien ein DYKAT-System oder ein enantiokonvergenter Prozess ebenso wenig umsetzbar. Eine Stereoinversion ist ebenfalls ungeeignet, da die Struktur des Produkts in diesem Fall identisch mit der Substratstruktur ist – abgesehen von der optischen Reinheit. Dementsprechend entwickelten wir eine Methode, die das Konzept der Stereoinversion mit der kinetischen Racematspaltung vereint (Schema 1f). Allgemein gesprochen führt dabei die Stereoinversion des Enantiomers *ent-A* zu dessen Spiegelbild **A**, welches im Rahmen der kinetischen Racematspaltung weiter umgesetzt wird, so dass schließlich das Produkt **P** in theoretisch 100% Ausbeute erhalten wird. Im vorliegenden Fall sollte diese Strategie die Umwandlung beider Substrat-Enantiomere der Benzylisochinoline **rac-1** in optisch reine Berbines (*S*)-**2** ermöglichen.

Die Stereoinversion verschiedener Amine durch „zyklische Deracemisierung“ unter Einsatz einer Monoamin-Oxidase (MAO) und eines achiralen Reduktionsmittels wurde in der Literatur beschrieben.^[3] Unglücklicherweise stellten sich alle etablierten MAOs^[3] als ungeeignet für die Substrate **1a–d** heraus. Von einer kürzlich entwickelten Variante der MAO aus *Aspergillus niger* (MAO-N Variante D11) wurde jedoch berichtet, dass sie 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin mit hoher (*R*)-Selektivität oxidiert.^[13] Durch Kombination dieser biokatalytischen Oxidation mit der nicht stereoselektiven Reduktion des entstehenden Imins mittels

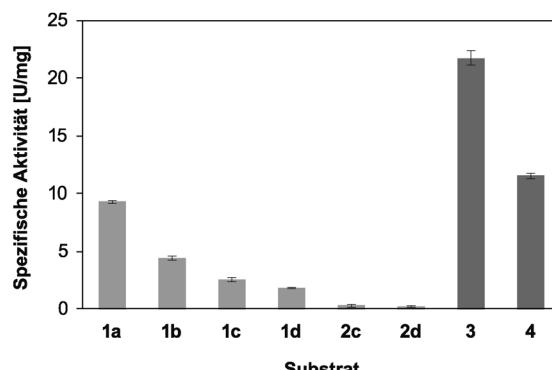


Abbildung 1. Ergebnisse des Substratscreenings mit MAO-N Variante D11. Aktivität (Kriterium: Mittelwert > 5 Standardabweichungen) wurde für Substrate **1a–d** (hellgrau) sowie die Positivkontrollen *rac*-Phenylethylamin (**3**) und *rac*-Crispin A (**4**) (beide dunkelgrau) gefunden. Die Fehlerbalken zeigen Standardabweichungen von Dreifachbestimmungen.

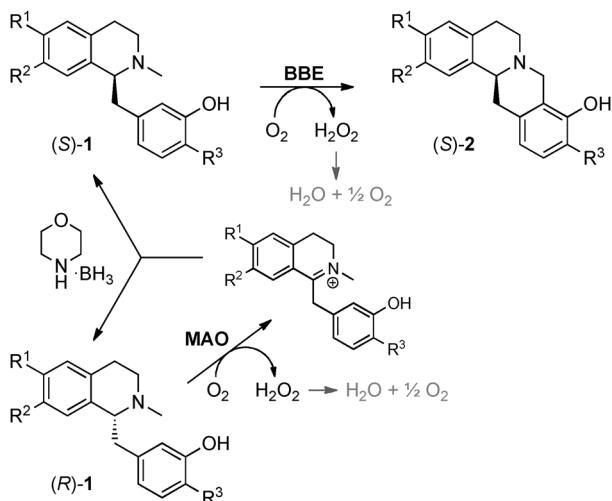
Ammoniak-Boran kann das (*S*)-Enantiomer (*ee* = 98 %) aus dem Racemat hergestellt werden.

Ein Test der MAO-N D11-Variante zur Oxidation der Substrate **1a–d** zeigte, dass diese tatsächlich akzeptiert werden (Abbildung 1). Darüber hinaus ist entscheidend, dass die angestrebten Produkte, wie etwa **2c** und **2d**, nicht oxidiert wurden, was deren stereochemische Stabilität unter den Bedingungen der simultanen Kaskadenreaktion gewährleisten sollte. Die chirale Analyse der MAO-N-katalysierten Oxidationsreaktionen zeigte, dass **1a–c** mit exzellenter Enantioselektivität umgesetzt wurden (*E* > 200), wobei praktisch nur das (*R*)-Enantiomer oxidiert wurde, während die Enantioselektivität für **1d** niedrig war (*E* = 6.5). Dementsprechend wurde **1d** nicht weiter untersucht.

Frühere Studien haben gezeigt, dass BBE durch Reduktionsmittel inhibiert wird,^[14] was wir auch für den Boran-Ammoniak-Komplex bestätigen konnten, welcher in Kombination mit MAO-N häufig eingesetzt wird. Wir nahmen an, dass sterisch anspruchsvollere oder weniger gut wasserlösliche Borane eine bessere Kompatibilität mit BBE zeigen würden, da sie das aktive Zentrum des Enzyms nicht erreichen würden. Dementsprechend wurden *t*BuNH₂·BH₃, Me₃N·BH₃ und Morphinol·BH₃ als alternative Reduktionsmittel getestet, und diese waren in der Tat für unser System besser geeignet (Abbildung S1, Hintergrundinformationen).

Beim Vergleich von Me₃N·BH₃ und Morphinol·BH₃ mit NH₃·BH₃ in der Stereoinversion stellte sich heraus, dass die beiden erstgenannten Komplexe bessere Ergebnisse liefern als das häufiger eingesetzte Reduktionsmittel NH₃·BH₃, wobei Morphinol·BH₃ am besten funktionierte (Abbildung S2).

Nachdem nunmehr die erforderlichen Werkzeuge zur Verfügung standen, testeten wir zuerst ein stufenweises Ein-topverfahren (Schema 3); hierzu wurde zuerst die Stereoinversion der Substrate *rac*-**1a–c** durch das MAO-N/Boran-System durchgeführt und erst nach dem vollständigen Ablaufen dieser Umsetzung BBE zum Reaktionsgemisch zugesetzt. Der BBE-katalysierte Ringschluss wurde dabei entweder nach Abtrennung des MAO-N-Biokatalysators durchge-



Schema 3. Deracemisierung von Benzylisoquinolinen **rac-1** zu Berbinen (**S**)-**2** mittels einer MAO/BBE/Boran-Redoxkaskade (entweder stufenweise oder simultan durchgeführt). MAO = Monoamin-Oxidase MAO-N (Variante D11).

führt, oder BBE wurde direkt zum Reaktionsgemisch zugegeben.

Die Gesamtumsetzung von **rac-1** nach (**S**)-**2** verlief in beiden Fällen ähnlich gut, sodass hohe Umsätze erzielt wurden (Tabelle 1). Darüber hinaus wurden alle Verbindun-

Tabelle 1: Deracemisierung von Benzylisoquinolinen **rac-1** zu Berbinen (**S**)-**2** mittels einer stufenweisen Umsetzung mit MAO im ersten und BBE im zweiten Schritt.

Substrat	Variante ^[a]	Zeit ^[b] [h]	(S)- 2 ^[c] [%]	<i>ee</i> (2) ^[d] [%]
1a	A	48 + 24	93	> 97
1a	B	48 + 24	90	> 97
1b	A	48 + 24	97	> 97
1b	B	48 + 24	95	> 97
1c	A	72 + 24	79 ^[e]	> 97
1c	B	72 + 24	79 ^[e]	> 97

[a] Variante A: direkte Zugabe von BBE zum Reaktionsgemisch nach vollständiger Reaktion des ersten Schritts. Variante B: Zugabe von BBE nach Entfernung von MAO durch Zentrifugieren. [b] Reaktionszeit für 1. und 2. Schritt. [c] Bestimmt mittels HPLC auf einer achiralen stationären Phase. [d] Bestimmt mittels HPLC auf einer chiralen stationären Phase. [e] 4 % des Regioisomers gebildet.

gen in enantiomerreiner Form erhalten (*ee* > 97 %, HPLC), was darauf hinweist, dass die Enantioselektivität von BBE durch das erweiterte Reaktionssystem nicht negativ beeinflusst wurde.

Daraufhin wurden die beiden Biotransformationen gleichzeitig im selben Reaktionsgefäß durchgeführt. Für diese Kaskade wurden die beiden enantioselektiven Oxidationsreaktionen, katalysiert durch zwei unterschiedliche flavinabhängige Enzyme (MAO und BBE), und die nicht stereoselektive Morphin-Boran-Reduktion zum selben Zeitpunkt gestartet. Dabei ist es erwähnenswert, dass entgegen unseren früheren Studien mit BBE,^[7b] bei denen Katalase nötig war, um das Enzym vor einer oxidativen Inaktivierung

durch Wasserstoffperoxid zu bewahren, das Kaskadensystem von einer Katalase-Zugabe nicht profitierte.^[15]

Da erste Experimente ergeben hatten, dass die simultane Reaktion insbesondere mit den Substraten **rac-1a** und **rac-1b** gut funktioniert,^[16] wurde die synthetische Anwendbarkeit des simultanen Kaskadensystems durch Reaktionen im präparativen Maßstab (150–165 mg, 0.5 mmol) untersucht. Mit beiden Substraten wurden exzellente Umsätze erzielt; so erreichte etwa die Deracemisierung von **rac-1b** innerhalb von 24 h einen beinahe vollständigen Umsatz (Tabelle 2). Die

Tabelle 2: Deracemisierung von Benzylisoquinolinen **rac-1** zu Berbinen (**S**)-**2** mittels einer Kaskadenreaktion durch gleichzeitigen Einsatz von MAO, BBE und Morphin-Boran.^[a]

Substrat	Zeit [h]	Umsatz (2) ^[b] [%]	Ausbeute (S)- 2 ^[c] [%]	<i>ee</i> (2) ^[d] [%]
1a	48	92	88	> 97
1b	24	98	80	> 97

[a] Die Reaktionen wurden in Buffer/DMSO 90:10, pH 7.7 durchgeführt; mit 10 mM **1**, 100 g L⁻¹ *E. coli*/MAO-N D11, 0.05 g L⁻¹ (**1a**) oder 0.02 g L⁻¹ (**1b**) BBE, 100 mM Morphin-Boran; Temperatur 37 °C. [b] Bestimmt mittels HPLC auf einer achiralen stationären Phase. [c] Ausbeute der isolierten Produkte nach Säulenchromatographie. [d] Bestimmt mittels HPLC auf einer chiralen stationären Phase.

Reaktionsprodukte (**S**)-**2a** und (**S**)-**2b** wurden in Ausbeuten von 88 % bzw. 80 % und in optisch reiner Form (*ee* > 97 %) isoliert.

Um die Ergebnisse zusammenzufassen: Es wurde ein neuartiges Konzept zur Umwandlung eines racemischen Substrats in ein optisch reines Produkt etabliert, wobei sich Substrat und Produkt strukturell unterscheiden. Das Konzept vereint die Stereoinversion eines Substrat-Enantiomers mit einer kinetischen Racemtrennung. In dem von uns gezeigten Beispiel umfasst die Kaskade eine enantioselektive biokatalytische Aminoxidation, eine chemische, nicht enantioselektive Reduktion eines Iminiums sowie eine enantioselektive aerobe C-C-Bindungsknüpfung, und erreicht so die Umwandlung von Benzylisoquinolinen **rac-1** zu Berbinen (**S**)-**2**. Das dreistufige System ermöglichte Umsätze von bis zu 98 % bei isolierten Ausbeuten von bis zu 88 % und lieferte optisch reine Produkte (**S**)-**2** (*ee* > 97 %, HPLC). Faszinierenderweise reagieren die beiden eingesetzten flavinabhängigen Oxidasen dabei mit unterschiedlichen Gruppen am Benzylisoquinolin, wobei die Enzyme (MAO-N, BBE) eine entgegengesetzte Enantiomerenpräferenz aufweisen. Die Deracemisierungskaskade wurde erfolgreich im präparativen Maßstab (150 mg) angewendet und sollte so zu weiteren Entwicklungen auf dem Gebiet von Kaskadenreaktionen mit chemischen und biokatalytischen Schritten anregen, durch welche die Nachteile der kinetischen Racematspaltung vermieden, Ausbeuten verbessert und Syntheserouten ökonomischer und umweltfreundlicher gestaltet werden können.

Experimentelles

Repräsentative MAO-N/BBE-Kaskadenreaktion im präparativen Maßstab: In einem Erlenmeyerkolben (250 mL) wurden lyophili-

sierte Zellen von *E. coli* C43(DE3), welche MAO-N D11 exprimieren (5.0 g), in Phosphatbuffer (45 mL; 100 mM K-Phosphat, pH 7.7) resuspendiert. Morpholin-BH₃ (505 mg, 5 mmol), BBE-Stammlösung (105 µL einer 354 µM Präparation; Endkonz. 0.05 g L⁻¹) und eine Lösung des Substrats **1e** (150 mg, 0.5 mmol; Endkonz. 10 mM) in DMSO (5 mL) wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde bei 37 °C mit 150 rpm geschüttelt. Nach 24 h wurde weiteres Morpholin-BH₃ (250 mg, 2.5 mmol) und BBE-Stammlösung (105 µL) zugegeben, woraufhin das Schütteln fortgesetzt wurde. Nach 48 h wurde eine Probe (250 µL) genommen, mit EtOAc extrahiert und auf den Umsatz hin analysiert. Die HPLC-Analyse zeigte 92 % Produktbildung und das Reaktionsgemisch wurde zentrifugiert (4000 rpm, 1 h, 21 °C), um die Zellmasse zu entfernen. Der Überstand wurde mit EtOAc extrahiert (3 × 20 mL), wobei die Phasentrennung durch Zentrifugieren beschleunigt wurde; die Zell-Pellets wurden in EtOAc suspendiert, erneut zentrifugiert (4000 rpm, 10 min, 21 °C) und die EtOAc-Phase wurde mit den Extrakten vereinigt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck abgezogen, wodurch 0.60 g einer gelblichen Flüssigkeit erhalten wurden. Die Säulen-chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃(aq) 96:3:1) des Rohprodukts ergab 131 mg (88 %) von (*S*)-**2e** als einen weißen Feststoff (für die Produktcharakterisierung verweisen wir auf die Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 2. Januar 2014
Online veröffentlicht am 24. Februar 2014

Stichwörter: Alkaloide · Asymmetrische Synthese · C-C-Bindungsknüpfung · Deracemisierung · Enzymkatalyse · Simultane Kaskaden

- [1] Aktuelle Übersichtsartikel: a) P. Hoyos, V. Pace, A. R. Alcántara, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2585–2611; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769–3802; c) J. H. Lee, K. Han, M.-J. Kim, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 999–1015; d) N. J. Turner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 115–121; e) A. H. Kamarudin, M. H. Uzir, H. Y. Aboul-Enein, H. N. A. Halim, *Chirality* **2009**, 21, 449–467; f) Y. Ahn, S.-B. Ko, M.-J. Kim, J. Park, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 647–658; g) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2008**, 64, 1563–1601; h) N. J. Turner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 114–119; i) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3247–3261.
[2] Ein aktueller Übersichtsartikel: J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8060–8072.
[3] Ausgewählte Beispiele: a) K. R. Bailey, A. J. Ellis, R. Reiss, T. Snape, N. J. Turner, *Chem. Commun.* **2007**, 3640–3642; b) C. J. Dunsmore, R. Carr, T. Fleming, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2224–2225; c) R. Carr, M. Alexeeva, A. Enright, T. S. C. Eve, M. J. Dawson, N. J. Turner, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4955–4958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4807–4810.
[4] Übersichtsartikel: a) J. H. Schrittwieser, J. Sattler, V. Resch, F. G. Mutti, W. Kroutil, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, 15, 249–256; b) C. C. Gruber, I. Lavandera, K. Faber, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1789–1805.
[5] Ein aktueller Übersichtsartikel: a) M. Schober, K. Faber, *Trends Biotechnol.* **2013**, 31, 468–478.
[6] Ein aktuelles Beispiel eines chemischen enantiokonvergenten Prozesses: a) H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 972–976. Aktuelle Beispiele für chemo-enzymatische enantiokonvergente Prozesse: b) W. Szymański, A. Westerbeek, D. B. Janssen, B. L. Feringa, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 10900–10903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10712–10715; c) M. Schober, P. Gadler, T. Knaus, H. Kayer, R. Birner-Grünberger, C. Güll, P. Macheroux, U. Wagner, K. Faber, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4296–4299. Ein aktuelles Beispiel eines enzymatischen enantiokonvergenten Prozesses: d) M. Schober, M. Toesch, T. Knaus, G. A. Strohmeier, B. van Loo, M. Fuchs, F. Hollfelder, P. Macheroux, K. Faber, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3359–3361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3277–3279.
[7] a) J. H. Schrittwieser, V. Resch, J. H. Sattler, W.-D. Lienhart, K. Durchschein, A. Winkler, K. Gruber, P. Macheroux, W. Kroutil, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1100–1103; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1068–1071; b) V. Resch, J. H. Schrittwieser, S. Wallner, P. Macheroux, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2377–2383; c) J. H. Schrittwieser, V. Resch, S. Wallner, W.-D. Lienhart, J. H. Sattler, J. Resch, P. Macheroux, W. Kroutil, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6703–6714; d) V. Resch, H. Lechner, J. H. Schrittwieser, S. Wallner, K. Gruber, P. Macheroux, W. Kroutil, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 13173–13179; e) J. H. Schrittwieser, V. Resch, *RSC Adv.* **2013**, 3, 17602–17632.
[8] Beispiele mit Ruthenium-Komplexen: a) L. K. Thalén, M. H. Hedberg, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6802–6805; b) L. K. Thalén, D. Zhao, J.-B. Sortais, J. Paetzold, C. Hoben, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3403–3410; c) C. E. Hoben, L. Kanupp, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 977–979; d) M. A. J. Veld, K. Hult, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5416–5421; e) C. Roengpithya, D. A. Patterson, A. G. Livingston, P. C. Taylor, J. L. Irwin, M. R. Parrett, *Chem. Commun.* **2007**, 3462–3463; f) J. Paetzold, J. E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17620–17621; g) O. Pàmies, A. H. Ell, J. S. M. Samec, N. Hermanns, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4699–4702. Beispiele mit Iridium-Komplexen: h) T. Jerphagnon, A. J. A. Gayet, F. Berthiol, V. Ritleng, N. Mršić, A. Meetsma, M. Pfeffer, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. de Vries, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12780–12790; i) A. J. Blacker, M. J. Stirling, M. I. Page, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 642–648; j) M. Stirling, J. Blacker, M. I. Page, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1247–1250.
[9] Beispiele mit Palladium auf diversen Trägermaterialien: a) A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Appl. Catal. A* **2009**, 368, 9–16; b) L. H. Andrade, A. V. Silva, E. C. Pedrozo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4331–4334; c) A. N. Parvulescu, E. Van der Eycken, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *J. Catal.* **2008**, 255, 206–212; d) A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2034–2043; e) A. Parvulescu, D. De Vos, P. Jacobs, *Chem. Commun.* **2005**, 5307–5309; f) M. T. Reetz, K. Schimossek, *Chimia* **1996**, 50, 668–669. Beispiele mit Nickel- oder Palladium-Nanopartikeln: g) K. Engström, E. V. Johnston, O. Verho, K. P. J. Gustafson, M. Shakeri, C.-W. Tai, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 14256–14260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14006–14010; h) I. Geukens, E. Plessers, J. W. Seo, D. E. De Vos, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2623–2628; i) M. Shakeri, C.-W. Tai, E. Göthelid, S. Oscarsson, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13269–13273; j) Y. Kim, J. Park, M.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5581–5584; k) M.-J. Kim, W.-H. Kim, K. Han, Y. K. Choi, J. Park, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1157–1159. Ein Beispiel mit Raney-Metallen: l) A. N. Parvulescu, P. A. Jacobs, D. E. De Vos, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 113–121.
[10] a) F. Poulhès, N. Vanthuyne, M. P. Bertrand, S. Gastaldi, G. Gil, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7281–7286; b) L. El Blidi, N. Vanthuyne, D. Siri, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4165–4168; c) L. El Blidi, M. Nechab, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2901–2903; d) L. Routaboul, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, G. Gil, M. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 364–368; e) S. Gastaldi, S. Escoubet, N. Vanthuyne, G. Gil, M. P. Bertrand, *Org. Lett.* **2007**, 9, 837–839; f) S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7288–7292; g) S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri, M. P. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3242–3250.

- [11] Übersichtsartikel: a) M. C. Warner, C. P. Casey, J. E. Bäckvall, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *37*, 85–125; b) R. Karvembu, R. Prabhakaran, K. Natarajan, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 911–918. Originalpublikation: c) Y. Shvo, D. Czarkiewicz, Y. Rahamim, D. F. Chodosh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400–7402.
- [12] Die Umwandlung von (*S*)-Reticuline in das (*R*)-Enantiomer läuft in der Natur als ein „Einbahnprozess“ ab, an dem zwei Enzyme – eine Oxidase und eine Imin-Reduktase – beteiligt sind: a) K. Hirata, C. Poeaknapo, J. Schmidt, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1039–1046; b) W. De-Eknamkul, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 813–821; c) W. De-Eknamkul, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4855–4858.
-
- [13] D. Ghislieri, A. P. Green, M. Pontini, S. C. Willies, I. Rowles, A. Frank, G. Grogan, N. J. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10863–10869.
- [14] P. Steffens, N. Nagakura, M. H. Zenk, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 951–952.
- [15] Offenbar reichen die Anwesenheit des Boran-Komplexes und die natürliche Katalase-Aktivität der MAO-exprimierenden *E. coli*-Zellen aus, um das gebildete H_2O_2 abzubauen.
- [16] Substrat **1c** wurde durch MAO zu langsam umgesetzt, was eine unvollständige Umwandlung in das Produkt **2c** zur Folge hatte.