

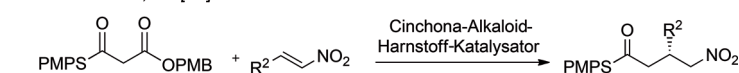
Stereoselektive Metall-freie Synthese von β -Aminothioestern mit tertiären und quartären Stereozentren**

Annette Bahlinger, Sven P. Fritz und Helma Wennemers*

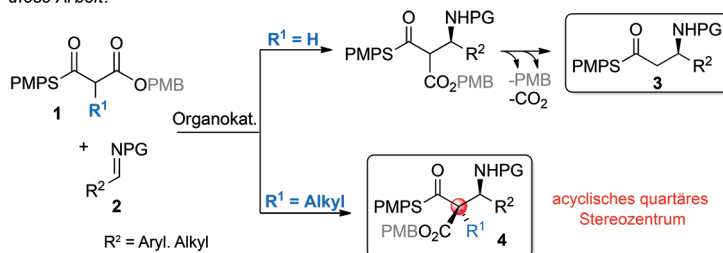
Dem MPI für Kohlenforschung anlässlich des 100-jährigen Bestehens gewidmet

Abstract: β -Aminothioester sind wichtige Bausteine für die Synthese bioaktiver Moleküle. Hier wurden organokatalytische Mannich-Reaktionen entwickelt, die direkten und stereoselektiven Zugang zu β^2 - und $\beta^{2,3}$ -Aminothioestern ausgehend von simplen Bausteinen bieten. Mechanistische Untersuchungen zeigen, dass der stereochemische Verlauf der Reaktion durch die Wahl des Substrates kontrolliert wird. Die linearen Produkte, die benachbarte tertiäre und quartäre Stereozentren enthalten, konnten durch stereoselektive Decarboxylierung und Entschüttung weiter zu $\beta^{2,3}$ -Bausteinen funktionalisiert werden. Außerdem demonstrieren wir den großen präparativen Wert der β -Aminothioester durch die Anwendung in einer Kupplungsreagens-freien Peptidsynthese.

frühere Arbeiten, Lit. [11]:



diese Arbeit:



Schema 1. Monothiomalonate (MTMs) als Thioesterenolat-Äquivalente.

β -Aminothioester werden von der Natur bei der Biosynthese einer Vielzahl biologisch aktiver Verbindungen genutzt.^[1] Als aktivierte Derivate der β -Aminosäuren sind sie auch interessante Bausteine für die organische Synthese und die Entwicklung von Foldameren.^[2] Ihr Einsatz ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass effiziente stereoselektive Synthesen immer noch selten sind.^[3–6] Besonders interessant, aber wegen sterischer Hürden problembehaftet, ist die stereoselektive Synthese von β -Aminothioestern mit quartärem Stereozentrum. Dieses Ziel wurde bisher noch nicht erreicht.^[7]

Katalytische asymmetrische Transformationen von Thioesterenolat-Äquivalenten und Iminen sind eine vielversprechende und direkte Möglichkeit, β -Aminothioester herzustellen.^[3–6] Die Bildung von Thioesterenolaten unter milden Bedingungen ist allerdings wegen der geringen Acidität der α -Protonen, gepaart mit der hohen Reaktivität von Thioestern gegenüber Nukleophilen, anspruchsvoll.^[8,9] Die Thioesterenolat-Äquivalente der Natur, Malonsäurehalbthioester

(malonic acid half thioesters, MAHTs), wurden bereits bei organokatalytischen, decarboxylierenden Mannich-Reaktionen eingesetzt.^[3,4] MAHTs sind jedoch anfällig für Decarboxylierung ohne eine gleichzeitig erfolgende C-C-Bindungsbildung.^[3,4,10] Milde, nicht auf Decarboxylierung beruhende, organokatalytische Ansätze wurden von Barbas et al. und Coltart et al. eingeführt und nutzen aktivierte, elektronenarme Thioester oder eine sanfte Enolisierung.^[4,5] Alle diese Fortschritte ermöglichen zwar die stereoselektive Synthese von β -Aminothioestern mit tertiären Stereozentren, haben jedoch Nachteile. So sind hohe Katalysatormengen von ≥ 10 Mol-% und lange Reaktionszeiten von bis zu mehreren Tagen erforderlich.^[3–6] Darüber hinaus ermöglicht keines dieser Verfahren die Synthese von β -Aminothioestern mit quartären Stereozentren.

Kürzlich führte unsere Gruppe Monothiomalonate (monothiomalonates, MTMs) als Thioesterenolat-Äquivalente ein.^[11] Diese MAHT-Analoga haben eine leicht entfernbare Schutzgruppe am Oxoester. Zum einen sorgt diese Gruppe für eine kontrollierte Reaktivität des Nukleophils, und zum andern erfolgt die Decarboxylierung erst beim Entfernen der Schutzgruppe. Frühere Studien haben gezeigt, dass MTMs stereoselektiv mit Nitroolefinen in Gegenwart von katalytischen Mengen von Cinchona-Alkaloid-Harnstoffderivaten reagieren (Schema 1, oben).^[11,12] Durch diese Ergebnisse ermutigt haben wir uns der Synthese von β -Aminothioestern durch Reaktion von MTMs mit Iminen zugewandt (Schema 1, unten).

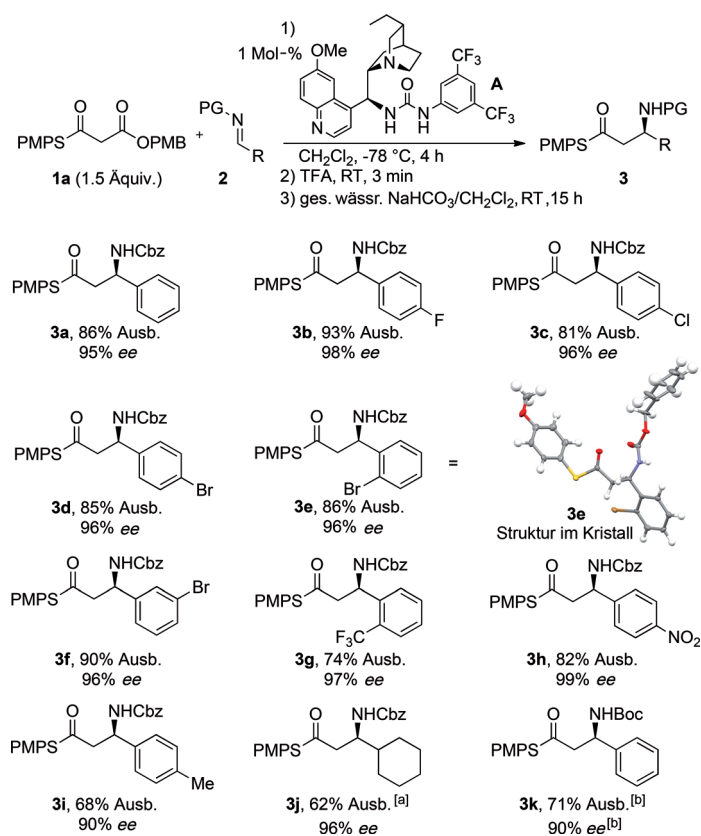
Hier beschreiben wir stereoselektive Synthesen von β -Aminothioestern, die unter milden organokatalytischen Bedingungen ablaufen. Auch acyclische $\beta^{2,3}$ -Aminothioester,

[*] Dr. A. Bahlinger,^[†] Dr. S. P. Fritz,^[†] Prof. H. Wennemers
ETH Zürich, Laboratorium für Organische Chemie, D-CHAB
Wolfgang Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: Helma.Wennemers@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.wennemers.ethz.ch>

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] S.P.F. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für ein Forschungsspendium (FR3418/1-1). Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds und Bachem für ihre Unterstützung. Dank gilt auch der Universität Basel, wo Teile dieser Arbeit ausgeführt wurden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201310532> zu finden.



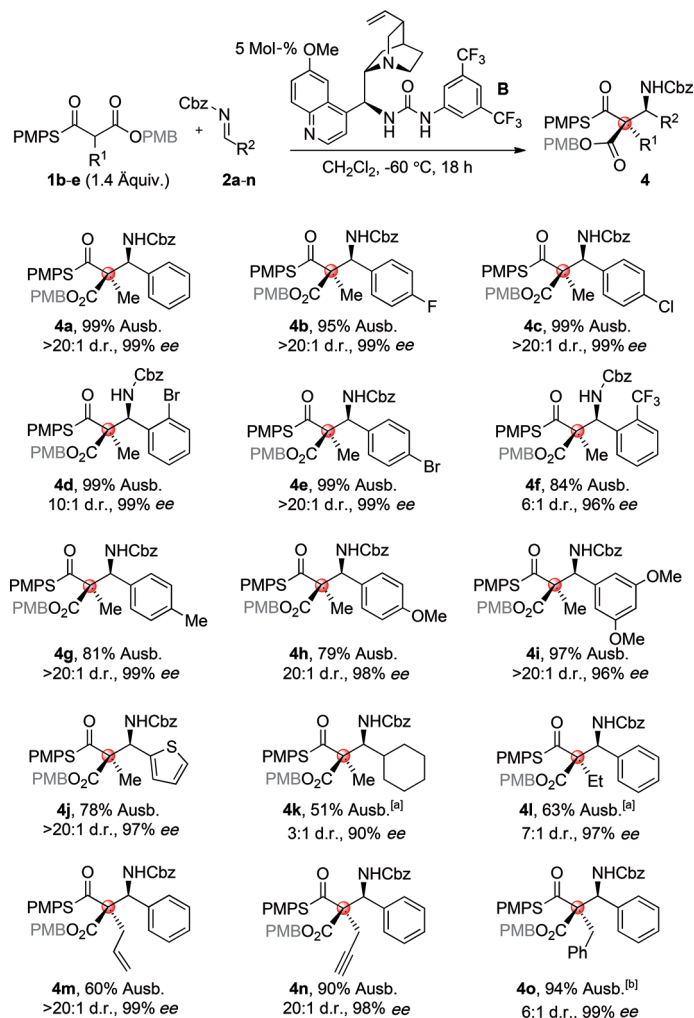
Scheme 2. Substratbreite: Mannich-Reaktionen mit MTM **1a**. Ausbeuten der isolierten Produkte; Reaktionen im 0.2-mmol-Maßstab; ee-Wert durch HPLC an chiraler Phase bestimmt. [a] 5 Mol-% Katalysator eingesetzt. [b] Bestimmt nach Boc-(Rück-)Schätzung des zunächst erhaltenen, freien Amins.

die ein quartäres Stereozentrum in direkter Nachbarschaft zu einem tertiären Stereozentrum aufweisen, wurden in sehr guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten gebildet. Außerdem zeigen wir die präparative Bedeutung der β -Aminothioester anhand einer Kupplungsreagens-freien Peptidsynthese auf.

Wir begannen damit, Additionen von unsubstituierten MTMs ($\text{R}^1 = \text{H}$; Schema 1) und Iminen zu untersuchen. Dabei arbeiteten wir zuerst unter Bedingungen, die optimal für die Additionsreaktionen von Nitroolefinen waren.^[11] Dazu wurden Cinchona-Alkaloid-(Thio-)Harnstoffderivate als Katalysatoren sowie MTM **1a** eingesetzt, das eine *p*-Methoxyphenyl(PMP)-Gruppe auf der Thioesterseite und eine *p*-Methoxybenzyl(PMB)-Gruppe am Oxoester trägt. Eine Variation des Katalysators, der Schutzgruppe (PG) des Imins sowie anderer Reaktionsparameter wie Lösungsmittel, Stöchiometrie, Konzentration und Katalysatormenge zeigte, dass Bedingungen ähnlich denen für Reaktionen mit Nitroolefinen auch ideal für Reaktionen mit Cbz- oder Boc-geschützten Iminen als Elektrophil sind (siehe Hintergrundinformationen für die Optimierungsdetails; Cbz = Carboxybenzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl). Diese Vielseitigkeit der Reaktion belegt, dass die Reaktivität der MTMs gegenüber Variationen im Elektrophil allgemeingültig und robust ist. In Gegenwart von nur 1 Mol-% Epidihydrochinin-Harnstoff **A**

reagierte eine Vielzahl von Cbz-geschützten Iminen **2** innerhalb von vier Stunden in CH_2Cl_2 bei -78°C mit MTM **1a** (Schema 2). Die gewünschten β -Aminothioester **3a–j** wurden dabei nach Entfernung der PMB-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (TFA) und baseninduzierter Decarboxylierung in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten. Gegenüber früher berichteten Methoden zur Synthese ähnlicher β -Aminothioester^[4–6] sind die geringe Katalysatorbeladung von 1 Mol-%, die kurzen Reaktionszeiten sowie die ausgezeichneten Enantioselektivitäten für ein breites Substratspektrum hervorzuheben.

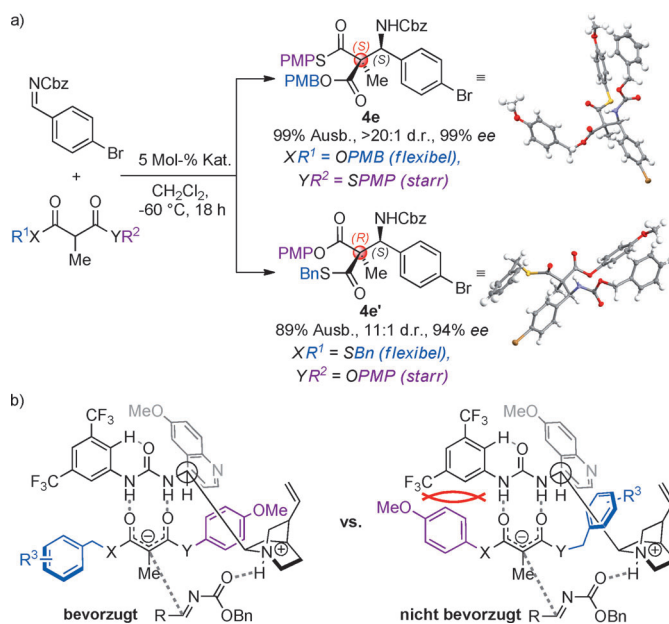
Ermutigt durch diese Ergebnisse untersuchten wir als Nächstes, ob wir diese Methode auch für eine wesentlich anspruchsvollere Aufgabe – die Reaktion von α -substituierten MTMs mit Iminen zu β -Aminothioestern mit quartärem Stereozentrum – verwenden könnten (Schema 1). Daher ließen wir α -Methyl-MTM **1b** ($\text{R}^1 = \text{Me}$) mit Cbz-geschütztem Imin **2a** ($\text{R}^2 = \text{Ph}$) unter den zuvor entwickelten Bedingungen reagieren. Tatsächlich beobachteten wir die Bildung



Scheme 3. Substratbreite: Mannich-Reaktionen mit α -substituierten MTMs **1b–e**. Ausbeuten der isolierten Produkte; Reaktionen im 0.2-mmol-Maßstab; d.r.-Wert durch ^1H -NMR-Spektroskopie und ee-Wert durch HPLC an chiraler Phase bestimmt. [a] Reaktion bei 0°C durchgeführt. [b] Mit 10 Mol-% Katalysator bei 0°C über 48 h.

des gewünschten Mannich-Produkts. Nach weiterer Optimierung der Reaktionsparameter (siehe Hintergrundinformationen) erhielten wir den β -Aminothioester **4a** in Gegenwart von 5 Mol-% Epichinin-Harnstoff **B** in > 95 % Ausbeute mit hohem Diastereomerenverhältnis (> 20:1) und ausgezeichneter Enantioselektivität (99 % *ee*).^[13] Das Substratspektrum erwies sich als breit in Bezug auf Änderungen der Imine **2** wie auch des α -Substituenten der MTMs (Schema 3). Die Mannich-Produkte **4a–o** wurden in hohen Ausbeuten sowie mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten von 90–99 % *ee* und hohen Diastereomerenverhältnissen von typischerweise $\geq 20:1$ erhalten. Auch mit schwierigen Substraten, wie aromatischen Iminen mit Substituenten in der *ortho*-Position und aliphatischen Iminen (**2d**, **2f** und **2k**), wurden Diastereomerenverhältnisse von mindestens 3:1 und Enantioselektivitäten von 99, 96 bzw. 94 % *ee* erreicht. MTMs mit Ethyl-, Benzyl-, Allyl- oder Propargylsubstituenten an der α -Position zeigten ebenfalls gute Reaktivität. Die Additionsprodukte **4l–4o** wurden in guten Ausbeuten, mit Diastereomerenverhältnissen von 6:1–20:1 und Enantioselektivitäten von 97–99 % *ee* erhalten. Auffallend ist, dass in all diesen Additionsreaktionen eine bemerkenswert hohe stereochemische Differenzierung der beiden Esterfunktionen des MTM erreicht wird. Einschränkungen sind Reaktionen von MTMs mit größeren α -Substituenten, wie Ph oder *i*Pr, sowie N-Boc-geschützte Imine, die bei dieser sterisch anspruchsvollen Transformation nicht oder nur langsam reagieren. Die relative und absolute Konfiguration der Mannich-Produkte konnte durch Strukturen der β -Aminothioester **3e** und **4e** im Kristall (Schemata 2 und 4a) ermittelt werden.^[14]

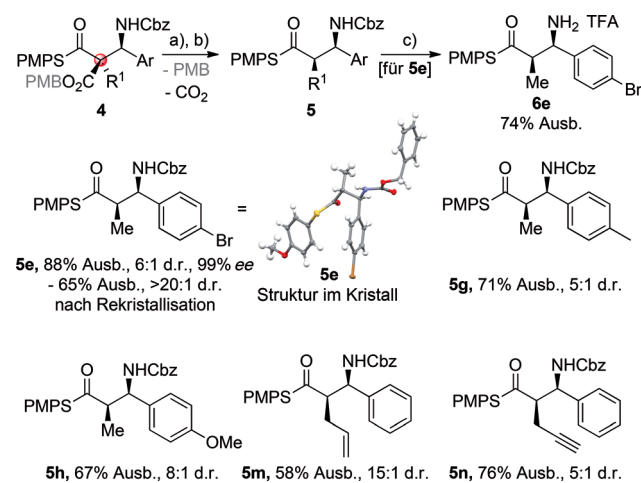
Als Nächstes untersuchten wir den Grund für die starke Differenzierung zwischen den Oxo- und Thioesterfunktionen im stereochemischen Verlauf der Reaktion. Hierzu ließen wir das „umgekehrte“ MTM **1b'**, das einen Benzylthioester (SBn) und einen Phenylthioester (OPMP) trägt, mit Cbz-geschütztem Imin **2e** unter den gleichen Bedingungen wie zuvor reagieren (Schema 4a). Bei dieser Reaktion entstand das diastereomere Additionsprodukt **4e'** mit entgegengesetzter Konfiguration zu der von **4e** am α -Kohlenstoffatom der Ester. Dieses Ergebnis wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bestätigt (Schema 4a). **4e'** wurde in hoher Ausbeute und Stereoselektivität erhalten, was zeigt, dass sich epimere Produkte mit dem gleichen Katalysator durch einfache Änderung des MTM-Substrats erhalten lassen. Das Ergebnis belegt auch, dass nicht die Oxo- oder Thioeinheit, sondern die Natur des Esters (flexibles Benzyl gegenüber starrem Phenyl)^[15] ausschlaggebend für den stereochemischen Verlauf der Reaktion ist. Ein plausibler Übergangszustand der Reaktion von **1b** umfasst daher die Koordination des MTM zu der Harnstoffeinheit des Katalysators^[16] mit dem flexiblen Benzylester auf der gleichen Seite wie die 3,5-Di(trifluormethyl)phenylgruppe des Katalysators und Annäherung der *Si*-Seite des MTM-Enolats **1b** (X = O, Y = S) an die *Re*-Seite des Imins (Schema 4b, links). Diese Ausrichtung wird wahrscheinlich durch Stabilisierung über eine H-Brücke zwischen dem Chinuclidin und der Carbamatschutzgruppe begünstigt.



Schema 4. a) Diastereoselektivität durch Substratkontrolle sowie Kristallstrukturen von **4e** und **4e'** im Kristall. b) Plausible Übergangszustände.

Eine alternative *Re-Re*-Annäherung ist wegen ungünstiger sterischer Wechselwirkungen unwahrscheinlich (Schema 4b, rechts).

Um den präparativen Wert der β -Aminothioester aufzuzeigen, haben wir die Decarboxylierung repräsentativer Beispiele der Produkte **4** untersucht. Die Entfernung der PMB-Schutzgruppe mit TFA, gefolgt von baseninduzierter Decarboxylierung, verlief mit guten bis ausgezeichneten Diastereoselektivitäten und lieferte *syn*- $\beta^{2,3}$ -Aminothioester **5e/g/h/m/n** (Schema 5). Es ist bemerkenswert, dass dieses Verfahren Produkte mit höherer Selektivität als ein direkter Decarboxylierungsansatz mit MAHTs liefert und dabei Produkte mit entgegengesetzter relativer Konfiguration (*syn*

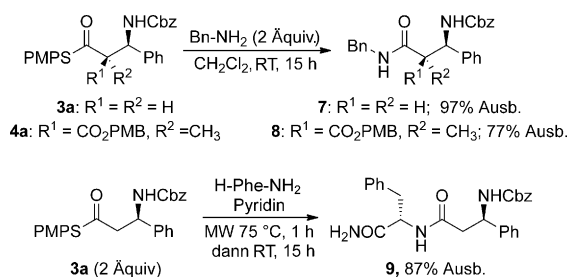


Schema 5. Decarboxylierung von β -Aminothioestern **4**. a) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1), 5 min; b) 10 % $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 3 min; c) MeSPH in TFA, 3 h.

anstelle von *anti*) entstehen.^[3b,17] Außerdem erreichten wir die Entfernung der Cbz-Schutzgruppe trotz der Präsenz einer Schwefelkomponente, die z. B. Metall-katalysierte Hydrierungen verhindert.^[18] Die Azidolyse von **5e** mit TFA, unter Verwendung von Thioanisol als nukleophilem Additiv, führte zur Bildung von **6e** in guter Ausbeute (Schema 5).

Außerdem untersuchten wir den Wert der β -Aminothioester für die Peptidsynthese. Obwohl Thioester häufig in der Natur oder auch zum Verknüpfen von zwei Peptid- oder Proteinfragmenten durch native chemische Ligation oder Staudinger-Ligation verwendet werden, finden sie kaum Anwendung bei der Peptidsynthese, da ihre Herstellung oft schwierig ist.^[1,19,20] Der Einbau von β -Aminosäuren in ein Peptid durch Lösungs- oder Festphasen-Peptidsynthese (SPPS) kann mühsam sein und wird im Allgemeinen durch Verwendung von Kupplungsreagentien erreicht.^[21] Trotz der weit verbreiteten Verwendung von Kupplungsreagentien sind diese nicht atomeffizient und können Synthesen verkomplizieren, wenn z. B. die Aufreinigung schwierig ist oder Nebenreaktionen auftreten. Die vorgestellten β -Aminothioester sind daher vielversprechend, um den Einbau von β -Aminosäuren in Peptide ohne Verwendung von Kupplungsreagentien zu ermöglichen.

Zunächst versetzten wir β -Aminothioester **3a** mit Benzylamin (2 Äquivalente) bei Raumtemperatur und erhielten das gewünschte Amid **7** in 97% Ausbeute bei dieser Kupplungsreagents-freien Amidierung (Schema 6a). Auch der sterisch gehinderte $\beta^{2,2,3}$ -Aminothioester **4a** wurde unter den

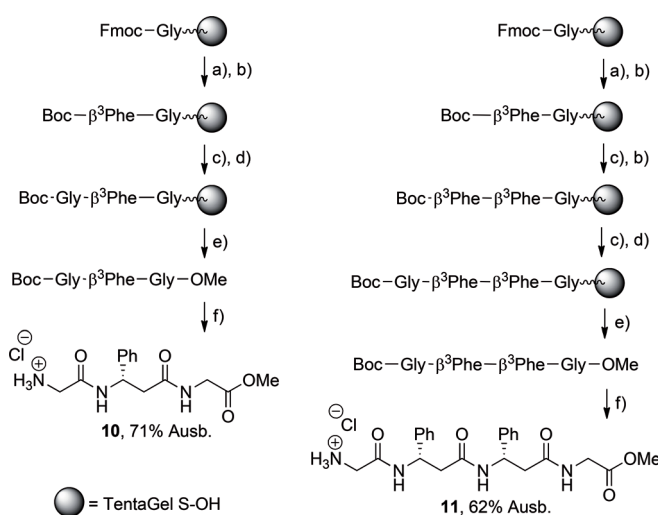


Scheme 6. Kupplungsreagents-freie Synthese von Amidien. MW = Mikrowellen.

gleichen Bedingungen in guter Ausbeute zur Reaktion gebracht und ergab Amid **8** (Schema 6a). Umwandlungen mit weniger reaktiven Aminen, wie der Aminosäure Phenylalanin (Phe), waren weitaus schwieriger. Bei der Reaktion von zwei Äquivalenten β^3 -Aminothioester **3a** in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur wurden nur Spuren von Amid **9** beobachtet (Schema 6b). Die Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel unter Mikrowellenbedingungen beschleunigte die Reaktion deutlich, und α,β -Dipeptid **9** wurde in 87% Ausbeute isoliert.

Diese Kupplungsreagents-freien Bedingungen funktionierten auch für die SPPS mit β^3 -Aminothioestern. *N*-Boc-geschützter β^3 -Aminothioester **3k** konnte in β -Peptide **10** und **11** eingebaut werden, die durch eine einfache Ausfällung ohne säulenchromatographische Aufreinigung in 71% bzw. 62% Ausbeute isoliert wurden (Schema 7).

Zusammenfassend haben wir ein mildes, organokatalytisches Verfahren für die Synthese von β -Aminothioestern



Scheme 7. SPPS mit β -Aminothioestern. a) 20% Piperidin/DMF; b) Boc- β^3 Phe-SPMP (**3k**), iPr_2NEt , Pyridin, 1 h MW bei 75 °C, dann 15 h bei RT; c) 50% TFA/ CH_2Cl_2 ; d) Boc-Gly-OH; HCTU, iPr_2NEt , DMF; e) 10% Et_3N /MeOH; f) HCl in Et_2O (2 m). Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl, HCTU = *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*O*-(6-chlor-1*H*-benzotriazol-1-yl)uronium-hexafluorophosphat.

durch Mannich-Reaktionen von MTMs entwickelt. Nicht nur β^3 -, sondern auch $\beta^{2,2,3}$ -Aminothioester, die ein lineares quartäres Stereozentrum neben einem tertiären Stereozentrum tragen, wurden zum ersten Mal in ausgezeichneten Ausbeuten und mit bemerkenswert hohen Stereoselektivitäten hergestellt. Mechanistische Studien lieferten Erkenntnisse über die Bedeutung der beiden Esterfunktionen innerhalb des MTM und zeigten, dass der stereochemische Verlauf durch die Wahl des Substrats gesteuert werden kann. Die funktionellen Gruppen in den β -Aminothioestern sind orthogonal zueinander und können selektiv funktionalisiert werden, um beispielsweise Zugang zu *syn*- $\beta^{2,3}$ -Aminothioestern mit guten Diastereoselektivitäten zu ermöglichen. Außerdem haben wir den präparativen Wert von β -Aminothioestern als Bausteine für die Kupplungsreagents-freie Peptidsynthese demonstriert. Wir sind derzeit dabei, den Anwendungsbereich der MTMs als Thioesterenolat-Äquivalente zu erweitern und weitere mechanistische Studien durchzuführen.

Experimentelles

Synthese von Cbz-geschützten $\beta^{2,2,3}$ -Aminothioestern **4a–o**: Die Imine wurden aus den entsprechenden α -Amidosulfonen hergestellt: Zu einer Lösung von α -Amidosulfon (1 Äquiv.) in CH_2Cl_2 (0.1 M) wurde eine wässrige Lösung von Na_2CO_3 (10%, mit NaCl gesättigt, 1 mL pro mmol α -Amidosulfon) gegeben. Die Mischung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (2×2.5 mL pro mmol Sulfon) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das auf diese Weise frisch hergestellte Imin wurde in absolutem CH_2Cl_2 (0.1 M) gelöst und mit MTM (1.4 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die angegebene Temperatur gekühlt, und anschließend wurde Katalysator (5 Mol-%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei der angegebenen Tempe-

ratur 18 h gerührt, gefolgt von der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch Säulenchromatographie mit einer Mischung aus CH_2Cl_2 /Methanol oder EtOAc/*n*-Pentan.

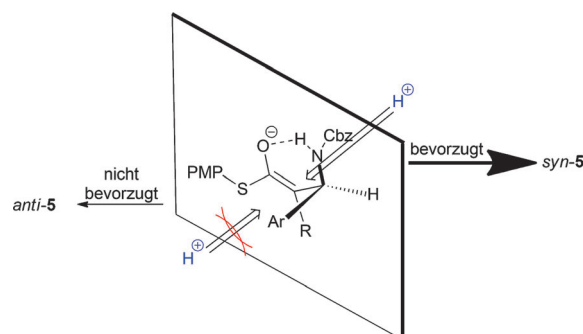
Eingegangen am 4. Dezember 2013,
veränderte Fassung am 30. Januar 2014
Online veröffentlicht am 18. März 2014

Stichwörter: β -Aminosäuren · Cinchona-Alkaloide · Organokatalyse · Peptidkupplung · Thioester

- [1] a) C. T. Walsh, R. V. O'Brien, C. Khosla, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7238–7265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7098–7124; b) A. Hill, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 256–320; c) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [2] a) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180; b) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219–3232; c) D. Seebach, J. Gardiner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1366–1375.
- [3] Mannich-Reaktionen von MAHTs: a) A. Ricci, D. Pettersen, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, R. P. Herrera, V. Sgarzani, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1037–1040; b) Y. Pan, C. W. Kee, Z. Jiang, T. Ma, Y. Zhao, Y. Yang, H. Xue, C.-H. Tan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8363–8370; c) N. Hara, S. Nakamura, M. Sano, R. Tamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9276–9280; d) F. Zhong, C. Jiang, W. Yao, L.-W. Xu, Y. Lu, *Tetrahedron* **2013**, *54*, 4333–4336.
- [4] N. Utsomi, S. Kitagaki, C.-F. Barbas III, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3405–3408.
- [5] M. C. Kohler, J. M. Yost, M. R. Garnsey, D. M. Coltart, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3376–3379.
- [6] Beispiele von Metall-katalysierten Mannich-Reaktionen mit Thioesterenolaten: a) M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3911–3914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823–3826; b) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563–572.
- [7] Eine aktuelle Übersicht über den stereoselektiven, katalytischen Aufbau quartärer Stereozentren in acyclischen Verbindungen: J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4593–4623.
- [8] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [9] Thioester sind mindestens 100-mal reaktiver als Oxoester: W. Yang, D. G. Drueckhammer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11004–11009.
- [10] Ausgewählte Beispiele von Reaktionen von MAHTs mit anderen Elektrophilen: a) G. Lalic, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2852–2853; b) J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6965–6968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841–6844; c) H. Y. Bae, J. H. Sim, J.-W. Lee, B. List, C. E. Song, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12365–12369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12143–12147.
- [11] P. Clerici, H. Wennemers, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 110–113.
- [12] Weiterführende Berichte über Cinchona-Alkaloid-Harnstoffverbindungen: a) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483; b) B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969; c) S. H. McCooley, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525–6528;

Angew. Chem. Int. Ed. **2005**, *44*, 6367–6370; d) B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, 603–606; Übersichten: e) S. J. Connon, *Synlett* **2009**, 354–376; f) W.-Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298–1310.

- [13] 1 Mol-% Katalysator war ausreichend, um das Produkt in guter Ausbeute und mit einer Enantioselektivität von 97% *ee* zu erhalten; allerdings war die Diastereoselektivität niedriger (15:1), und die Reaktionszeit betrug mehr als einen Tag.
- [14] Die analytischen Daten der anderen Additionsprodukte sind vergleichbar mit denen von **3e** und **4e** (siehe Hintergrundinformationen).
- [15] Experimente mit MTMs ohne Kombination von Benzyl- und Phenylester erzielten Additionsprodukte mit niedrigeren Stereoselektivitäten.
- [16] a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220; b) M. C. Etter, Z. Urbanczyk-Lipkowska, S. M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415–8426.
- [17] Die absolute Konfiguration wurde durch eine Struktur von **5e** im Kristall bestimmt. Eine plausible Erklärung für die *syn*-Selektivität ist Koordination des NH-Carbamats und des Thioesterenolats, gefolgt von Protonierung der sterisch weniger gehinderten Seite. Im Fall von **4e** ist der *ee*-Wert nach Decarboxylierung zu **5e** gleich geblieben. HPLC-Chromatogramme der übrigen *anti*-konfigurierten Produkte **5** zeigen entweder nur ein einziges oder zwei Signale in einem Verhältnis von $\geq 93:7$, was nahe legt, dass die Enantiomerenüberschüsse erhalten oder nur zu einem Bruchteil geringer werden (siehe Hintergrundinformationen).



- [18] Y. Kiso, K. Ukawa, T. Akita, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 101–102.
- [19] a) N. S. McGrath, R. T. Raines, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 752–761; b) C. P. R. Hackenberger, D. Schwarzer, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10182–10228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10030–10074.
- [20] a) S. L. Pedersen, A. P. Tofteng, L. Malik, K. J. Jensen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1826–1844; b) T. Kimmerlin, D. Seebach, *J. Peptide Res.* **2005**, *65*, 229–260.
- [21] a) J. K. Murray, B. Farooqi, J. D. Sadowsky, M. S. Wesley, A. Freund, L. M. Smith, J. Chen, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13271–13280; b) E. Juaristi, V. A. Soloshonok, *Enantioselective Synthesis of Beta-Amino Acids*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) P. I. Arvidsson, J. Frackenhohl, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1522–1553.