

Regio- und stereoselektive Modifizierung chiraler α -Aminoketone durch Palladium-katalysierte allylische Alkylierung**

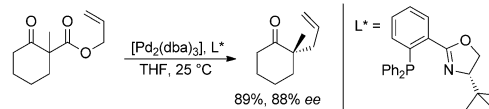
Kai Huwig, Katharina Schultz und Uli Kazmaier*

Professor Günter Helmchen zum 75. Geburtstag gewidmet

Abstract: Chirale α -Aminoketone sind hervorragende Nukleophile für hoch stereoselektive Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen, sowohl mit chiralen als auch achiralen Allylsubstraten, wobei die Steuerung über das chirale Keton-enolat überwiegt. Die erhaltenen substituierten Aminoketone lassen sich anschließend stereoselektiv reduzieren, wobei bis zu fünf benachbarte Stereozentren erhalten werden können. Dies ermöglicht auch den Aufbau eines hoch substituierten Piperinderivates.

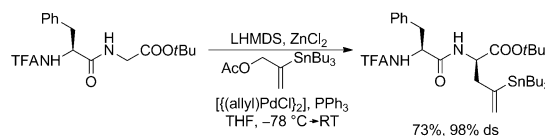
Übergangsmetallkatalysierte allylische Alkylierungen spielen eine wichtige Rolle in der modernen Synthesechemie,^[1] wobei besonders den Palladium-katalysierten Prozessen eine herausragende Stellung zukommt.^[2] Neben den üblicherweise verwendeten stabilisierten Carbanionen haben sich in den letzten Jahren auch nichtstabilisierte Enolate, besonders die der Ester,^[3] Amide^[4] oder Ketone^[5] als Nukleophile etabliert. Trost und Keinan berichteten 1980 erstmals über Umsetzungen einfacher Ketone, wie etwa Acetophenon.^[6] Die benötigten Ketonenolate lassen sich auch in situ erzeugen, zum Beispiel durch Addition von Cupraten an α,β -ungesättigte Ketone.^[7] Mittlerweile wurde eine Vielzahl chiraler Liganden eingesetzt, um die Konfiguration am α -Zentrum der Carbonylgruppe zu kontrollieren.^[8] Vor allem in den letzten Jahren wurden decarboxylierende allylische Alkylierung entwickelt, wobei sowohl Vinylallylcarbonate^[9] als auch β -Oxoallyl-ester^[10] umgesetzt werden können. Dieses Forschungsgebiet wurde stark geprägt durch Arbeiten aus den Gruppen von Tsuji,^[11] Trost^[12] und Stoltz.^[13] Die Methode findet hauptsächlich Anwendung zum Aufbau quartärer stereogener Zentren (Schema 1), vor allem bei Umsetzungen in Gegenwart chiraler Liganden.^[14] Die quartären stereogenen Zentren haben den Vorteil, dass unter den Reaktionsbedingungen keine Epimerisierung des neu gebildeten stereogenen Zentrums auftreten kann.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich ebenfalls seit einigen Jahren mit allylischen Alkylierungen, wobei unser



Schema 1. Stereoselektive Synthese α -quartärer Ketone durch decarboxylierende allylische Alkylierung.

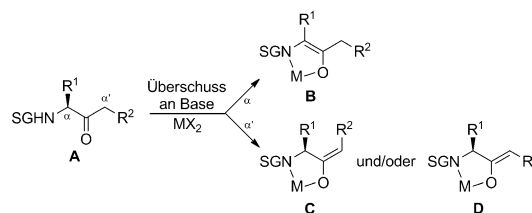
Fokus auf der Umsetzung chelatisierter Glycinerenolate liegt.^[15] Neben den Palladiumkatalysatoren finden hierbei auch Rhodium^[16] und Ruthenium-Komplexe^[17] ihre Anwendung, wobei diese oftmals nicht nur andere Selektivitäten, sondern auch andere Produkte liefern. Auch lässt sich die Methode problemlos auf Peptide anwenden.^[18] Exzellente Stereoselektivitäten werden dabei in Gegenwart von Zinkchlorid als chelatisierendem Metallsalz erhalten, wobei sich der stereochemische Verlauf der Reaktion durch die Chiralitätszentren der Peptidkette steuern lässt (Schema 2). Die



Schema 2. Stereoselektive Peptidmodifizierung durch allylische Alkylierung. ds: Diastereoselektivität.

Seitenketten der chiralen Aminosäuren schirmen eine Seite des gebildeten Glycinenolats ab, und der Angriff am sterisch gehinderten π -Allylkomplex erfolgt dann von der einfacher zugänglichen Seite des Enolats. Daher liefert in der Regel eine L-konfigurierte Aminosäure eine benachbarte D-Aminosäure, und umgekehrt.

Aufbauend auf diesen guten Resultaten bei den Peptidal-lylierungen untersuchten wir, ob sich ähnliche Abschirm-effekte auch nutzen lassen, um geschützte chirale α -Amino-ketone **A** (Schema 3) stereoselektiv zu allylieren. Solche



Schema 3. Potenzielle chelatisierte Enolate N-geschützter α -Amino-ketone. SG: Schutzgruppe.

[*] K. Huwig, Dr. K. Schultz, Prof. Dr. U. Kazmaier
Institut für Organische Chemie, Universität des Saarlandes
Postfach 151150, 66041 Saarbrücken (Deutschland)
E-Mail: u.kazmaier@mx.uni-saarland.de
Homepage: <http://www.uni-saarland.de/lehrstuhl/kazmaier>

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt (Ka880/8-2). Ferner möchten wir Dr. V. Huch für Kristallstrukturanalysen danken.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201502975> zu finden.

Ketone lassen sich relativ einfach aus entsprechenden Aminosäuren erhalten.^[19] In Gegenwart eines Überschusses an Base sollten sich prinzipiell zwei Arten von Enolaten erzeugen lassen. Ein Äquivalent der Base wird benötigt zur Abspaltung des relativ aziden Amid-Protons, ein zweites Äquivalent der Base kann anschließend in α - oder α' -Position deprotonieren. Durch Zusatz chelatisierender Metallsalze (MX_2) erhält man entweder das Enolat **B** mit endocyclischer Doppelbindung oder die Enolate **C** und **D** mit exocyclischer Doppelbindung, wobei das Z-Enolat **D** aufgrund der geringeren 1,3-Allylspannung deutlich bevorzugt sein sollte.^[20] Während die Allylierung des Enolates **B** unter Epimerisierung zur Bildung von quartären stereogenen Zentren führt, sollte eine Allylierung der Enolate **C** und/oder **D** den stereoselektiven Aufbau eines zweiten tertiären stereogenen Zentrums ermöglichen. Aminoketone des Typs **A** sind jedoch für ihre konfigurative Labilität bekannt,^[19,21] und es ist daher unabdingbar, die α -Deprotonierung komplett zu unterdrücken, um selektiv α' -allylierte Produkte erhalten zu können.

Unsere ersten Experimente führten wir mit dem von N-tosyliertem Phenylalanin abgeleiteten Benzylketon **1a** (Tabelle 1) durch. Die Tosyl-Schutzgruppe wurde verwendet, um

Tabelle 1: Allylische Alkylierungen diverser unterschiedlich geschützter α -Aminoketone **1**.

Nr.	Keton	SG	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]	d.r. ^[b]
1	1a	Tos	Bn	Ph	H	2a	91	95:5
2	1b	Tos	Me	Ph	H	2b	72	94:6
3	1c	Tos	sBu	Ph	H	2c	87	97:3
4	1d	TFA	Bn	Ph	H	2d	68	58:42
5	1e	Boc	Bn	Ph	H	2e	93	88:12
6	1f	Boc	iPr	Ph	H	2f	95	96:4
7	1g	Boc	sBu	Ph	H	2g	96	97:3
8	1e	Boc	Bn	Ph	Me	3e	85	94:6
9	1f	Boc	iPr	Ph	Me	3f	73	94:6
10	1g	Boc	sBu	Ph	Me	3g	72	96:4
11	1h	Boc	iPr	Me	Me	3h	78	94:6
12	1i	Boc	sBu	Me	Me	3i	80	93:7

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Ermittelt durch HPLC und/oder NMR-Spektroskopie der Rohprodukte.

eine Deprotonierung des relativ aziden Tosylamids zu garantieren, und das Benzylketon wurde gewählt, um eine α' -Deprotonierung zu begünstigen, da sich hierbei ein konjugiertes Enolat bilden kann. Außerdem sollte die sterisch anspruchsvolle Phenylgruppe (R^2) die Bildung des Z-Enolats **D** gegenüber dem E-Enolat **C** signifikant begünstigen.

Wir haben eine Reihe von Reaktionsparametern variiert und die mit Abstand besten Resultate bei Verwendung von LHMDS als Base und ZnCl_2 zur Bildung des Chelatenolates erhalten. Es wurde ausschließlich das gewünschte α' -Allylierungsprodukt gebildet und dies mit sehr guter Ausbeute und Diastereoselektivität (Nr. 1).

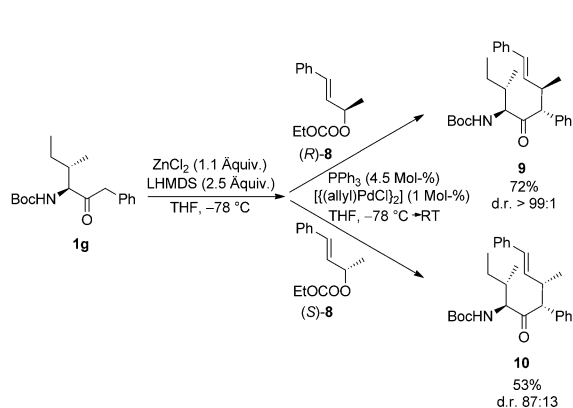
Unter diesen optimierten Bedingungen untersuchten wir als nächstes den Einfluss der Keton-Seitenkette, der N-Schutzgruppe und des allylischen Substrats. Selbst mit der kleinsten Seitenkette ($\text{R}^1 = \text{Me}$) wurde eine sehr hohe Diastereoselektivität erhalten (Nr. 2), die sich durch Verwendung sterisch anspruchsvoller Seitenketten sogar noch steigern ließ (Nr. 3). Offensichtlich ist die N-Tosyl-Schutzgruppe hervorragend geeignet für solche stereoselektiven Ketonallylierungen. Allerdings hat die Tosyl-Schutzgruppe den Nachteil, dass sie sich relativ schwer wieder entfernen lässt, was oftmals zu Problemen bei komplexeren Substraten führt. Daher wechselten wir zu anderen Schutzgruppen, die sich leichter abspalten lassen. Bei Aminosäuren^[15] und Peptidallylierungen^[18] hat sich vor allem die Trifluoracetyl (TFA)-Schutzgruppe bewährt, die einen ähnlichen elektronenziehenden Effekt wie die Tosylgruppe ausüben sollte. In der Tat verlief die Reaktion des TFA-geschützten Ketons **1d** sehr sauber und mit zufriedenstellender Ausbeute, jedoch ohne signifikante Diastereoselektivität (Nr. 4). Auch hier wurde ausschließlich das Monoallylierungsprodukt gebildet, allerdings epimerisierte das stereogene Zentrum des Aminoketons fast vollständig unter den Reaktionsbedingungen, was auch die schlechte Diastereoselektivität der Reaktion erklärt. Diese Schutzgruppe erwies sich also im Fall der α -Aminoketone als völlig ungeeignet. Daher wechselten wir als nächstes zur N-Boc-Schutzgruppe, als Vertreter der leicht entfernbaren Carbamat-Schutzgruppen. Mit dieser Schutzgruppe wurden die besten Ausbeuten erhalten, und dies in Kombination mit exzellenten Diastereoselektivitäten, vor allem bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Seitenketten (Nr. 6 und 7). Annähernd dieselben Selektivitäten wurden bei Umsetzungen von Methallylcarbonat beobachtet (Nr. 8–10). Mit diesem Allylcarbonat untersuchten wir auch den Einfluss des Substituenten am Enolat. Alle bisherigen Reaktionen wurden mit Phenyl-substituierten Enolaten durchgeführt, da bei diesen der Enolat-Komplex **D** begünstigt sein sollte. Daher ersetzten wir nun den Phenylring durch eine kleine Methylgruppe, um den Einfluss dieses Substituenten sowohl auf die Regio- als auch die Stereoselektivität zu überprüfen (Nr. 11 und 12). Zu unserer großen Überraschung wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet, weder was die Ausbeute noch die Selektivität anging.

Die bisherigen Beispiele fokussierten sich ausschließlich auf die Untersuchung der Diastereoselektivität im Ketonfragment, da bisher nur symmetrische π -Allyl-Palladium-Komplexe eingesetzt wurden. Etwas komplizierter gestaltet sich die Situation bei Verwendung unsymmetrisch substituierter Allylsubstrate, da sich hierbei zusätzlich verschiedene Regioisomere bilden können. Um auch dieser Frage nachzugehen, wurden Umsetzungen sowohl eines Alkyl- als auch eines Aryl-substituierten π -Allylkomplexes untersucht. Dabei kamen sowohl die verzweigten (ν), als auch die linearen (I) Allylsubstrate zum Einsatz (Tabelle 2). Mit beiden Allylsubstraten **4** und **5** wurde die linearen Allylierungsprodukte bevorzugt gebildet. Vor allem bei den Phenyl-substituierten Derivaten wurden diese Produkte fast ausschließlich erhalten, unabhängig vom eingesetzten Keton (Nr. 6–11). Größere Unterschiede wurden bei den Ausbeuten und Selektivitäten beobachtet. Hier erwiesen sich die Aryl-substi-

Tabelle 2: Allylische Alkylierungen von chiralen α -Aminoketonen mit 1- oder 3-substituierten Allylcarbonaten **4** und **5**.

Nr.	Keton	R ¹	R ²	4,5	R ³	Produkt	Ausbeute [%] ^[a]	l/v ^[b]	d.r. (l) ^[b]
1	1e	Bn	Ph	4_l	<i>n</i> Pent	6e	50	94:6	78:22
2	1f	<i>i</i> Pr	Ph	4_l	<i>n</i> Pent	6f	55	90:10	71:29
3	1g	<i>s</i> Bu	Ph	4_l	<i>n</i> Pent	6g	46	95:5	78:22
4	1g	<i>s</i> Bu	Ph	4_v	<i>n</i> Pent	6g	63	93:7	84:16
5	1e	Bn	Ph	5_l	Ph	7e	71	> 98:2	98:2
6	1f	<i>i</i> Pr	Ph	5_l	Ph	7f	81	> 99:1	99:1
7	1g	<i>s</i> Bu	Ph	5_l	Ph	7g	72	95:5	95:5
8	1g	<i>s</i> Bu	Ph	5_v	Ph	7g	86	97:3	94:6
9	1h	<i>i</i> Pr	Me	5_l	Ph	7h	82	> 99:1	96:4
10	1i	<i>s</i> Bu	Me	5_l	Ph	7i	83	97:3	98:2
11	1i	<i>s</i> Bu	Me	5_v	Ph	7i	80	98:2	99:1

[a] Ausbeute an isoliertem Produkt. [b] Ermittelt durch HPLC und/oder NMR-Spektroskopie der Rohprodukte.



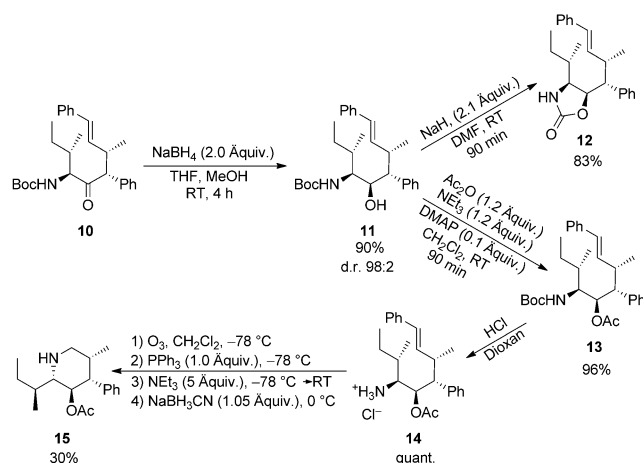
Schema 4. Umsetzungen chiraler Allylcarbonate.

tuieren Allylsysteme **5** den Alkyl-substituierten **4** als deutlich überlegen. Selbst mit den Ethylketonen (**1h**, **1i**) wurden exzellente Selektivitäten und hohe Ausbeuten erhalten (Nr. 9–11).

Schlussendlich untersuchten wir noch Umsetzungen chiraler 1,3-disubstituierter Allylsubstrate, um dadurch auch zu verzweigten Allylierungsprodukten zu gelangen (Schema 4). In diesem Fall ist eine doppelte Stereodifferenzierung zu erwarten. Als Allylsubstrate wählten wir die enantiomerenreinen Carbonate **8**, da diese in der Regel mit einem hohen Maß an Regioretention reagieren. Im Fall der chelatisierten Glycinerenolate erfolgt die Reaktion zudem hoch diastereoselektiv mit perfekter Retention der Konfiguration im Allylfragment. Während in der Umsetzung von (*R*)-**8** (96% *ee*) ausschließlich die Bildung eines Stereoisomers beobachtet wurde („Matched“-Fall) verlief die Umsetzung mit dem enantiomeren (*S*)-**8** (90% *ee*) nicht nur wenig selektiv („Mismatched“-Fall), sondern auch in etwas schlechterer Ausbeute. Durch eine Kristallstrukturanalyse von **9** konnte dessen absolute Konfiguration bestimmt werden. Es gelang uns jedoch nicht, auch das Stereoisomere Produkt **10** aus der „Mismatched“-Reaktion zu kristallisieren, wobei sich gerade

in diesem Fall die interessante Frage stellte, welche Steuerung überwiegt: die des Ketons oder des chiralen Allylsubstrates?

Daher überführten wir **10** in ein hoch substituiertes Piperidinderivat **15** (Schema 5), um die stereogenen Zentren NMR-spektroskopisch zuordnen zu können. Hierzu wurde im ersten Schritt die Keto-Gruppe hoch diastereoselektiv reduziert (**11**), und die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums durch Cyclisierung zum Oxazolidinon **12** aufgeklärt. Auf der Stufe von **11** konnten die Nebendiastereomere chromatographisch problemlos abgetrennt werden. Die OH-Funktion wurde acetyliert (**13**) und die Boc-



Schema 5. Synthese von Piperidin **15**.

Schutzgruppe anschließend abgespalten. Ozonolyse von **14** und sukzessive reduktive Aminierung ergab das Piperidin **15** in guten Ausbeuten.

Die Konfiguration der stereogenen Zentren konnte ¹H-NMR-spektroskopisch eindeutig zugeordnet werden. So beobachtet man starke *trans*-Kopplungen zwischen 2-H und 3-H (*J* = 11.1 Hz) sowie 3-H und 4-H (*J* = 9.8 Hz), während eine sehr viel kleinere Kopplung (*J* = 1.7 Hz) zwischen 4-H und 5-H auf eine *cis*-Orientierung dieser H-Atome hindeutet. Im NOESY-Spektrum beobachtet man zudem deutlich NOEs zwischen 2-H und 4-H sowie zwischen 3-H und den *ortho*-H-Atomen des Phenylrings (Abbildung 1). Dies zeigt, dass die Konfiguration des stereogenen α' -Zentrums fast ausschließlich über das Enolat **D** mit exocyclischer Doppelbindung gesteuert wird, das offensichtlich mit sehr hoher Präferenz gebildet wird.

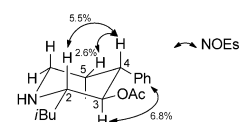


Abbildung 1. Konfigurationsaufklärung von Piperidin **15**.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass chirale α -Aminoketone hervorragende Nukleophile für Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen darstellen. Nach Deprotonierung der Amidfunktion erfolgt ausschließlich die Bildung des *exo-Z*-Enolats, das hoch diastereoselektiv allyliert werden kann. Dies gelingt sowohl mit chiralen als auch achiralen Allylsubstraten, wobei die Steuerung des chiralen Aminoketons überwiegt. Die erhaltenen substituierten Aminoketone lassen sich hoch stereoselektiv reduzieren und z. B. in substituierte Piperidinderivate umwandeln.

Stichwörter: Allylierungen · Asymmetrische Synthese · Ketone · Palladium · Piperidine

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 9120–9123
Angew. Chem. **2015**, 127, 9248–9251

- [1] a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921–2943; b) Z. Lu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 258–297; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 264–303; c) *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitutions in Organic Synthesis* (Hrsg.: U. Kazmaier), Springer, Berlin, **2012**.
- [2] a) B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813–5837; b) S. Norsikian, C.-W. Chang, *Curr. Org. Synth.* **2009**, 6, 264–289.
- [3] a) D. Imao, A. Itoi, A. Yamazaki, M. Shirakura, R. Ohtoshi, K. Ogata, Y. Ohmori, T. Ohta, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1652–1658; b) P. Fang, M. R. Chaulagain, Z. D. Aron, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2130–2133.
- [4] a) K. Zhang, Q. Peng, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1741–1744; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1765–1768; b) W. Liu, D. Chen, X.-Z. Zhu, X.-L. Wan, K.-L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8734–8735.
- [5] a) L. S. Hegedus, W. H. Darlington, C. E. Russell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5193–5196; b) L. S. Hegedus, R. E. Williams, M. A. McGuire, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4973–4979; c) C. Carfagna, L. Mariani, A. Musco, G. Sallese, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3924–3927; d) H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 234–236; *Angew. Chem.* **1992**, 104, 224–225; e) H. M. R. Hoffmann, A. R. Otte, A. Wilde, S. Menzer, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 100–102; *Angew. Chem.* **1995**, 107, 73–76; f) M. Rychlet Elliott, A.-L. Dhiman, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3427–3428.
- [6] B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2591–2594.
- [7] a) R. Naasz, L. A. Arnold, M. Pineschi, E. Keller, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1104–1105; b) F. Nahra, Y. Macé, D. Lambin, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3208–3212; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 3290–3294.
- [8] a) B. M. Trost, G. M. Schroeder, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 174–184; b) M. Braun, T. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6952–6955; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7106–7109; c) E. Bélanger, K. Cantin, O. Messe, M. Tremblay, J.-F. Paquin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1034–1035; d) I. Usui, S. Schmidt, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1453–1456; e) B.-L. Lei, C.-H. Ding, X.-F. Yang, X.-L. Wan, X.-L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18250–18251; f) X. Zhao, D. Liu, F. Xie, Y. Liu, W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1871–1875; g) X. Huo, G. Yang, D. Liu, Y. Liu, I. D. Gridnev, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6776–6780; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 6894–6898.
- [9] a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1793–1796; b) E. Bélanger, C. Houzé, N. Guimond, K. Cantin, J.-F. Paquin, *Chem. Commun.* **2008**, 3251–3253; c) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18343–18357; d) J. Fournier, O. Lozano, C. Menozzi, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1257–1261; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1295–1299; e) S. Arseniyadis, J. Fournier, S. Thangavelu, O. Lozano, S. Prevost, A. Archambeau, C. Menozzi, J. Cossy, *Synlett* **2013**, 2350–2364.
- [10] a) I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3199–3202; b) T. Tsuda, Y. Chujo, S. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6381–6384; c) B. M. Trost, B. Schaffner, M. Osipov, D. A. A. Wilton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3548–3551; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3610–3613; d) C. J. Gartshore, D. W. Lupton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4113–4116; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4207–4210; e) Z. Li, S. Zhang, S. Wu, X. Shen, L. Zou, F. Wang, X. Li, F. Peng, H. Zhang, Z. Shao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4117–4121; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 4211–4215.
- [11] a) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 197–206; b) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1539–1547.
- [12] a) B. M. Trost, J. Xu, M. Reichle, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292–293; b) B. M. Trost, J. Xu, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11852–11853; c) B. M. Trost, R. Koller, B. Schaffner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8290–8293; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 8415–8418; d) B. M. Trost, D. J. Michaelis, J. Charpentier, J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 204–208; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 208–212.
- [13] a) N. H. Sherden, D. C. Behenna, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6840–6843; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 6972–6975; b) N. B. Bennett, D. C. Duquette, J. Kim, W.-B. Liu, A. N. Marziale, D. C. Behenna, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4414–4418; c) C. M. Reeves, C. Eidamshaus, J. Kim, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6718–6721; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6850–6853.
- [14] Übersichten: a) J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1476–1491; b) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745–2759, zit. Lit.
- [15] a) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1468–1470; *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1572–1574; b) U. Kazmaier, F. L. Zumpe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 802–804; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 805–807; c) U. Kazmaier, T. Lindner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3303–3306; *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3368–3371; d) U. Kazmaier, D. Stolz, K. Krämer, F. Zumpe, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1322–1329.
- [16] a) U. Kazmaier, D. Stolz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3072–3075; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3143–3146; b) S. Hähn, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4931–4939.
- [17] a) A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4960–4963; b) A. Bayer, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 10484–10491.
- [18] a) U. Kazmaier, J. Deska, A. Watzke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4855–4858; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4973–4976; b) J. Deska, U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4570–4573; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4654–4657; c) J. Deska, U. Kazmaier, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6204–6211; d) S. Datta, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 872–880; e) S. Datta, A. Bayer, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8268–8275.
- [19] a) N-Tosyl-geschützte α -Aminoketone: K. Burgess, L. T. Liu, B. Pal, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4758–4763; b) N-Boc-geschützte α -Aminoketone: R. A. Coats, S.-L. Lee, K. A. Davis, K. M. Patel, E. K. Rhoads, M. H. Howard, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1734–1737.
- [20] a) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841–1860; b) L. F. Tietze, G. Schultz, *Liebigs Ann.* **1996**, 1576–1579.
- [21] W. D. Lubell, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7447–7455.
- [22] a) D. Seebach, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 59–66; b) D. Seebach, A. K. Beck, A. Studer in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 7 (Hrsg.: B. Ernst, C. Leumann), HCA/VCH, Basel, **1995**, S. 1–178.

Eingegangen am 2. April 2015
Online veröffentlicht am 23. Juni 2015