

enantiomeren Spezies **15** im Gleichgewicht, woraus eine niedrige Enantioselektivität resultiert (siehe Schema 2 und Schema 5).

Wir haben eine Synthese von  $\alpha$ -Ferrocenyllithiumreagentien entwickelt, die unter vollständiger Retention der Konfiguration reagieren. Diese neue Methode ist eine Möglichkeit zur Umpolung der klassischen Reaktivität in  $\alpha$ -Stellung von Ferrocen und eröffnet den Zugang zu neuartigen chiralen Ferrocenyliganden.

## Experimentelles

Methode A:<sup>[4, 7]</sup> Eine Lösung von **6b** (150 mg, 0.33 mmol) und Aceton (0.05 mL, 0.66 mmol) in wasserfreiem THF (2 mL) wurde tropfenweise bei  $-78^{\circ}\text{C}$  unter Argon zu einer Lösung von Lithiumpulver (60 mg, 8.6 mmol) und Naphthalin (10 mg, 0.078 mmol) in wasserfreiem THF (3 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min gerührt und vorsichtig mit MeOH versetzt. Nach Aufarbeitung und Flash-Chromatographie wurde **7b** in 93 % Ausbeute (124 mg, orangefarbenes Öl) isoliert.

Methode B:<sup>[6]</sup> Zu einer Lösung von **6b** (150 mg, 0.33 mmol) in wasserfreiem THF (2 mL) wurden tropfenweise unter Argon 0.8 mL (0.72 mmol, 2.2 Äquiv.) einer Naphthalinlithiumlösung (0.9 M in THF) gegeben. Das dunkelrote Reaktionsgemisch wurde 10 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend tropfenweise Benzylbromid (0.08 mL, 0.67 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben. Nach 10 min Röhren wurde die Lösung auf RT erwärmt und mit Wasser versetzt. Nach Aufarbeitung und Flash-Chromatographie wurde **7f** in 90 % Ausbeute (130 mg, orangefarbenes Öl) isoliert.

Eingegangen am 2. November 1998 [Z 12594]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1457–1460

**Stichwörter:** Lithiierungen • Lithium • Metallocene • Phosphane • Umpolung

Benzylzinkbromid<sup>[2d]</sup> erhalten, was die Retention der Konfiguration in der oben genannten Reaktion beweist.

- [10] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.
- [11] Herstellung von **8**: a) siehe Lit. [5a]; b) siehe Lit. [5b]; c) MeOH, AcOH (kat.), 100 %, 97 % ee; d) Umkristallisation aus MeOH, 83 %, ee > 99.8 %.
- [12] U. Englert, A. Salzer, D. Vasan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1867.
- [13] Das Lösungsmittel und überschüssiger Chlorameisensäureethylester wurden in Vakuum entfernt und der Rückstand vor der Zugabe von Naphthalinlithium mit wasserfreiem THF verdünnt.

## Palladium-katalysierte Synthese von substituierten Hydantoinen – durch Carbonylierung zu Aminosäurederivaten\*\*

Matthias Beller,\* Markus Eckert, Wahed A. Moradi und Helfried Neumann

Aminosäuren und ihre Derivate gehören unbestritten zu den wichtigsten organischen Verbindungen. Aminosäurederivate sind nicht nur biochemisch von Bedeutung, sondern auch als industrielle Feinchemikalien von großem Interesse.<sup>[1]</sup> Trotz klassischer Methoden wie der Strecker-Synthese,<sup>[2]</sup> der hochselektiven Verfahren nach Schöllkopf,<sup>[3]</sup> Seebach,<sup>[4]</sup> Evans<sup>[5]</sup> und Williams<sup>[6]</sup> sowie neuester Methodenentwicklungen<sup>[7]</sup> besteht unverändert Bedarf an weiteren Verfahren zur Synthese von Aminosäurederivaten. Während in der Vergangenheit für die Beurteilung von Aminosäuresynthesen im allgemeinen ihre Stereoselektivität bei der Erzeugung des stereogenen Zentrums ausschlaggebend war, müssen heute ganzheitliche Betrachtungen angestellt werden. Bei vielen Verfahren besteht immer noch Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Atomökonomie.<sup>[8]</sup> Das gilt auch für die asymmetrische Hydrierung von Acetamidoacryl- und Acetamidozimtsäuren,<sup>[9]</sup> wenn man berücksichtigt, daß die Hydrierredukte häufig aufwendig hergestellt werden müssen.<sup>[10]</sup>

Racemische Imidazolidin-2,4-dione, die allgemein als Hydantoin bezeichnet werden,<sup>[11]</sup> sind wichtige Bausteine für die enantioselektive Aminosäuresynthese, da aus ihnen durch dynamische kinetische Racematspaltung bis zu 100 % enantiomereneine Aminosäuren zugänglich sind.<sup>[12]</sup> Die Prakti-

- [1] a) A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes*, VCH, Weinheim, **1995**; b) C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2377; c) A. Togni, R. L. Halterman, *Metallocenes*, Vol. 2, WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, 685–721.
- [2] a) D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389; b) G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3052; c) L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7995; d) J. J. Almena Perea, T. Ireland, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5961; e) L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 950.
- [3] Zu chiralen metallierten Ferrocenylidenen siehe: a) F. Rebiere, O. Riant, L. Ricard, H. B. Kagan, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568; b) O. Riant, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835; c) M. Tsukazaki, M. Tinkl, A. Roglans, B. J. Chapell, N. J. Taylor, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 685.
- [4] a) V. Kulkarni, T. Cohen, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12089; b) E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13629.
- [5] Herstellung von **6b**:<sup>[2e]</sup> a) Ferrocen, AlCl<sub>3</sub>, PhCOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h, 80%; b) Corey-Bakshi-Shibata-Katalysator (0.3 Äquiv.), BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF, 0 °C, 1 h, 90%, 98% ee; c) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, 100%; d) HNMe<sub>2</sub> (40proz. wäßrige Lösung), CH<sub>3</sub>CN, 15 h, 90%; e) tBuLi (1.5 Äquiv.), 0 °C, 0.5 h, dann ClSiMe<sub>3</sub> (2 Äquiv.), 87%; f) Ac<sub>2</sub>O, 100 °C, 2 h, 65%; g) PhSH (5 Äquiv.), AcOH, RT, 15 h, 81%, 95% ee. Herstellung von **6c**: **9b**, PhSH (5 Äquiv.), AcOH, RT, 15 h, 50%, 98.5% ee.
- [6] D. J. Ramon, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3825.
- [7] J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3210.
- [8] Die genaue Struktur der Ferrocenyllithiumderivate vom Typ **4** wird zur Zeit untersucht.
- [9] Entfernen der SiMe<sub>3</sub>-Gruppe in **7f** führt zu (*R*)-(α-Benzylphenylmethyl)ferrocen (95% ee, bestimmt durch HPLC an chiraler Phase (Chiralcel-OD-Säule)). Das gleiche Enantiomer wurde durch nucleophile Substitution von (*R*)-(Acetoxyphenylmethyl)ferrocen mit

[\*] Prof. Dr. M. Beller, Dipl.-Chem. M. Eckert, Dipl.-Chem. W. A. Moradi, Dr. H. Neumann  
Institut für Organische Katalyseforschung (IfOK) an der Universität Rostock e.V.  
Buchbinderstraße 5–6, D-18055 Rostock  
Fax: (+49) 381-466-9324  
E-mail: matthias.beller@ifok.uni-rostock.de

[\*\*] Palladium-Catalyzed Reactions for the Synthesis of Fine Chemicals, 10. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Be 1931/2-1) und der Degussa AG gefördert. Wir danken den Herren Prof. Dr. K. Drauz und Dr. O. Burkhardt (beide Degussa AG) für wertvolle Diskussionen sowie den Damen B. Beck und M. Heyken für die Ausführung einiger Experimente. – 9. Mitteilung: M. Beller, M. Eckert, W. A. Moradi, *Synlett* **1999**, 108–110.

kabilität dieser Methode belegt insbesondere die technische Herstellung von D-p-Hydroxyphenylglycin durch Ajinomoto<sup>[13]</sup> und Kanegafuchi.<sup>[14]</sup> Darüber hinaus sind substituierte Hydantoine von großem pharmakologischem Interesse beispielsweise für die Behandlung der Epilepsie.<sup>[15]</sup> Bis dato sind nur N-unsubstituierte Hydantoine atomökonomisch herstellbar (Bucherer-Bergs-Reaktion,<sup>[16]</sup> Amidoalkylierung<sup>[17]</sup>). Uns interessierte nun, inwieweit auch substituierte Hydantoine aus einfachen, kostengünstigen Edukten direkt hergestellt werden können. Dabei fanden wir eine Eintopfsynthese für 5-, 3,5- und 1,3,5-substituierte Hydantoine, basierend auf der Carbonylierung von Aldehyden in Gegenwart von Harnstoffderivaten.

Bei unseren Arbeiten zur Amidocarbonylierung von Aldehyden<sup>[18]</sup> in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren<sup>[19]</sup> untersuchten wir auch, inwieweit Sulfonamide, Urethane und Harnstoffderivate als Amidkomponenten eingesetzt werden können. Als Modellreaktion diente die Umsetzung von Cyclohexancarbaldehyd mit der jeweiligen Amidkomponente. Während mit Sulfonamiden und Urethanen bei 100 °C das gewünschte Produkt nicht gebildet wurde, lieferte die Reaktion mit Harnstoff 25 % 5-Cyclohexylhydantoin **1** und 45 % N-Carbamoylcyclohexylglycin **2**.<sup>[20]</sup> Dabei wurde in einem Parr-Autoklaven eine 1:1-Mischung der Ausgangsmaterialien in N-Methylpyrrolidinon (NMP) als Lösungsmittel in Gegenwart von 0.5 Mol-% Palladium(II)-bromid/1 Mol-% PPh<sub>3</sub> bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Nach 12 Stunden kühlte man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ab, entfernte die flüchtigen Komponenten und isolierte die Produkte durch Separierung zwischen Wasser und Ethylacetat.

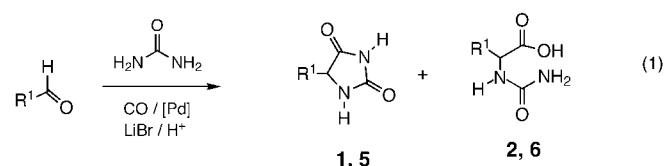
Nachdem somit klar war, daß die Reaktion grundsätzlich möglich ist, wurden die Reaktionsparameter mit mehreren Harnstoffderivaten genauer studiert (Schema 1, Tabelle 1). Dabei zeigte sich, daß bei der Verwendung von Harnstoff sehr

Tabelle 1. Palladium-katalysierte Ureidocarbonylierung mit Harnstoff gemäß Gleichung (1).<sup>[a]</sup>

| Eintrag | R <sup>1</sup> | Zusatz<br>[Äquiv.]  | Hydantoin<br>Produkt | Ausb. [%] <sup>[b]</sup> | N-Carbamoylsäure<br>Produkt | Ausb. [%] <sup>[b]</sup> |
|---------|----------------|---|----------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 1       |                | –   | <b>1</b>             | 25                       | <b>2</b>                    | 45                       |
| 2       |                | CH(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub><br>[1.0] | <b>1</b>             | 90                       | <b>2</b>                    | n.b.                     |
| 3       |                | (CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O<br>[1.0]              | <b>1</b>             | 86                       | <b>2</b>                    | n.b.                     |
| 4       |                | H <sub>2</sub> O<br>[1.3]                                 | <b>1</b>             | 20                       | <b>2</b>                    | 55                       |
| 5       |                | –   | <b>5</b>             | 5                        | <b>6</b>                    | 35                       |
| 6       |                | CH(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub><br>[1.0] | <b>5</b>             | 64                       | <b>6</b>                    | n.b.                     |

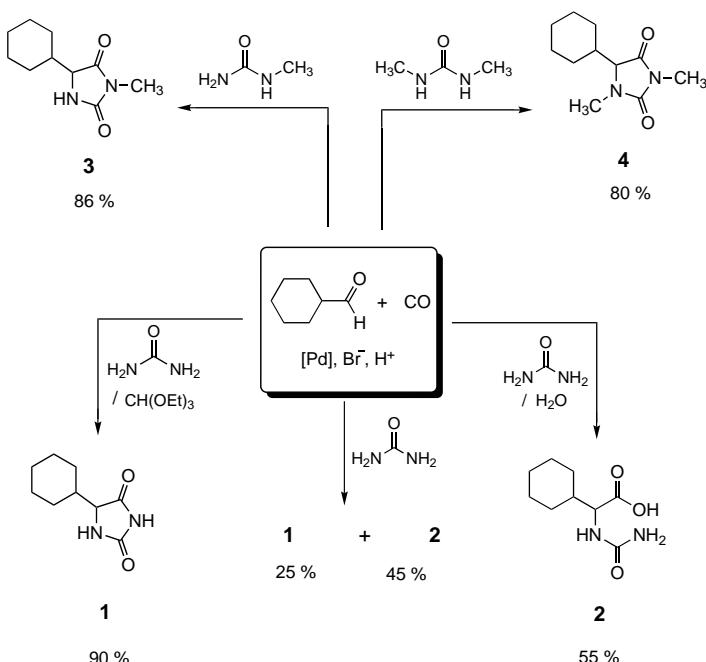
[a] Es wurden 25.0 mL einer Lösung von Harnstoff (1.0 M) und Aldehyd (1.0 M) in NMP mit 0.25 Mol-% in situ hergestelltem Dibrombis(triphenylphosphan)palladium(II), 30 Mol-% LiBr und 1 Mol-% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sowie 60 bar Kohlenmonoxid bei 100 °C 12 h umgesetzt. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt; n.b. = nicht bestimmt.

gute Selektivitäten bezüglich des Hydantoin **1** (ca. 90 %) durch Zusatz eines wasserentziehenden Mittels wie Orthoameisensäuretriethylester oder Acetanhydrid erreicht werden.



Interessanterweise kann durch Zusatz eines Äquivalents Wasser auch die N-Carbamoylaminosäure **2** in guter Ausbeute hergestellt werden.<sup>[21]</sup> Selektiv verläuft auch die Umsetzung von Cyclohexancarbaldehyd mit Monomethylharnstoff: Bereits bei 80 °C wird 5-Cyclohexyl-3-methylhydantoin **3** in sehr guter Ausbeute erhalten (86 %). Mit dem symmetrischen Dimethylharnstoff entsteht 5-Cyclohexyl-1,3-dimethylhydantoin **4** in ebenfalls sehr guter Ausbeute (80 %). Bisher mußten solche 1,3,5-substituierten Hydantoine in mehrstufigen Synthesen ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren hergestellt werden. Die Aminosäure wurde dabei meist im ersten Schritt über eine reduktive Alkylierung am Stickstoff monosubstituiert und anschließend durch eine Acylierung mit Isocyanat in die Carbamoylvorstufe überführt, bevor der abschließende Cyclisierungsschritt das Hydantoin lieferte.<sup>[22]</sup>

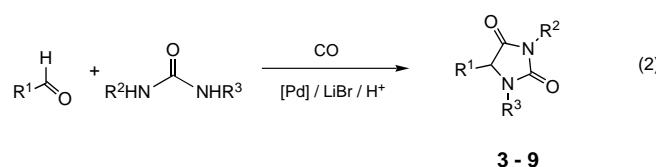
Die hohe Selektivität bezüglich der 3,5-substituierten Hydantoine läßt einen ersten Schluß auf den Mechanismus dieser neuartigen „Ureidocarbonylierung“ zu. Wegen der unterschiedlichen Basizitäten der beiden Stickstoffatome von monosubstituierten Harnstoffderivaten nehmen wir an, daß in den vorgelagerten Gleichgewichten selektiv die freie NH<sub>2</sub>-Gruppe die Carbonylgruppe nucleophil angreift. Eine durch nucleophile Substitution gebildete α-Halogencarbamoyl-Spezies addiert anschließend oxidativ an Palladium(0). Nach



Schema 1. Palladium-katalysierte Amidocarbonylierung von Cyclohexancarbaldehyd mit Harnstoffderivaten.

erfolgter CO-Insertion würde der Acylpalladiumkomplex entweder intramolekular direkt zum Hydantoin oder zunächst intermolekular durch Wasser zur *N*-Carbamoylsäure (die anschließend zum Hydantoin cyclisierte) geöffnet.

Die große Anwendungsbreite dieser neuen Mehrkomponentensynthese von Hydantoinen demonstrieren die in Tabelle 2 zusammengestellten Resultate. Ausgehend von monosubstituierten Harnstoffderivaten erhielten wir die entsprechenden 3-Alkyl-, 3-Aryl- oder 3-Benzyl-substituierten



Hydantoine in hoher Selektivität (Einträge 1–5). Der Einsatz von *N,N'*-disubstituierten Harnstoffderivaten zeigt, daß in allen drei Substitutionspositionen (1, 3 und 5) sowohl Alkyl-

als auch Arylreste eingebracht werden können (Einträge 6–11). Darüber hinaus sind die in mäßigen bis guten Ausbeuten erhaltenen 5-Arylhydantoine **15–19** hervorzuheben, die belegen, daß Funktionalitäten problemlos toleriert werden. Anstatt des Katalysatorsystems  $\text{PdBr}_2/\text{PPh}_3$  vermag auch Palladium auf Aktivkohle die Carbonylierung effizient zu katalysieren (Einträge 6 und 13). Dieser Katalysator läßt sich nach der Reaktion sehr einfach abtrennen, was gerade für die Synthese von Verbindungen, die potentielle Pharmazeutika sind, von großer Bedeutung ist. Eine Limitierung des beschriebenen Verfahrens fanden wir lediglich bei der Reaktion von Aldehyden der Form  $\text{RCH}_2\text{CHO}$  mit Harnstoff und Methylharnstoff, bei denen wir als Hauptprodukte die 2-Oxotetrahydropyrimidine<sup>[23]</sup> isolierten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Palladium-katalysierte Amidocarbonylierung von Aldehyden mit Harnstoffderivaten pharmakologisch interessante 5-, 3,5- und 1,3,5-substituierte Hydantoine besonders einfach in guten bis sehr guten Ausbeuten zugänglich macht. Die ausgezeichneten

Tabelle 2. Palladium-katalysierte Ureidocarbonylierung von Aldehyden zu substituierten Hydantoinen gemäß Gleichung (2).<sup>[a]</sup>

| Eintrag           | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                | R <sup>3</sup>                | Produkt   | T [°C] | Ausb. [%] <sup>[b]</sup> | TON |
|-------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|--------|--------------------------|-----|
| 1                 |                | CH <sub>3</sub>               | H                             | <b>3</b>  | 80     | 86                       | 344 |
| 2                 |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>4</b>  | 80     | 80                       | 320 |
| 3                 |                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                             | <b>7</b>  | 100    | 51                       | 204 |
| 4                 |                |                               | H                             | <b>8</b>  | 100    | 64                       | 256 |
| 5                 |                |                               | H                             | <b>9</b>  | 100    | 50                       | 200 |
| 6 <sup>[c]</sup>  |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>10</b> | 100    | 80                       | 80  |
| 7                 |                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | <b>11</b> | 100    | 89                       | 356 |
| 8                 |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>12</b> | 120    | 61                       | 244 |
| 9 <sup>[d]</sup>  | H              |                               |                               | <b>13</b> | 130    | 93                       | 372 |
| 10                | H              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>14</b> | 100    | 73                       | 292 |
| 11                |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>15</b> | 100    | 85                       | 340 |
| 12                |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>16</b> | 100    | 79                       | 316 |
| 13 <sup>[c]</sup> |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>17</b> | 100    | 70                       | 70  |
| 14                |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>18</b> | 100    | 44                       | 176 |
| 15                |                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | <b>19</b> | 100    | 39                       | 156 |

[a] Alle Bedingungen außer der Reaktionstemperatur wie bei Tabelle 1. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Katalysator: 1.0 Mol-% Pd auf Aktivkohle. [d] Reaktionszeit 48 h.

Chemo- und Regioselektivitäten sind ein wichtiger Vorteil dieser neuen Eintopf-Mehrkomponentenreaktion gegenüber klassischen Synthesen. Die im experimentellen Teil beschriebene exemplarische Herstellung von 47 g 5-Cyclohexyl-1,3-dimethylhydantoin **10** zeigt eindrucksvoll die Eignung der Methode für die Synthese von unterschiedlich substituierten Hydantoinen im Multigramm-Maßstab.

### Experimentelles

**Synthese von **10**:** In einem 300-mL-Autoklaven wurden 29 g (0.25 mol) Cyclohexancarbaldehyd zusammen mit 22 g (0.25 mol) *N,N*-Dimethylharnstoff, 0.16 g Palladiumdibromid, 0.32 g Triphenylphosphoran, 4.5 g LiBr und 0.25 g Schwefelsäure in 150 mL NMP unter 60 bar Kohlenmonoxid bei 100°C 24 h umgesetzt. Nach dem Entspannen wurden die flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat separiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase und dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 47 g (0.22 mol, 89%) **10** in >97% Reinheit.

Eingegangen am 18. November 1998,

ergänzte Fassung am 26. Februar 1999 [Z12677]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1454–1457

**Stichwörter:** Aminosäuren • Carbonylierungen • Hydantoin • Palladium • Ureidocarbonylierungen

- [1] H. H. Szmant, *Organic Building Blocks for the Chemical Industry*, Wiley, New York, **1989**.
- [2] a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 57; b) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910–4911; c) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [3] a) U. Schöllkopf, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085; b) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 65.
- [4] a) D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber, *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4, Springer, Heidelberg, **1986**; b) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880–2921; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708–2748.
- [5] a) D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151; b) D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
- [6] a) R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547; b) „Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids“: R. M. Williams in *Organic Chemistry Series*, Vol. 7 (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Pergamon, **1989**.
- [7] a) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445–446; b) Y. S. Park, P. Peak, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1574–1575; c) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656–673; d) M. J. O’Donnell, N. Chen, C. Zhou, A. Murray, C. P. Kubiak, F. Yang, G. G. Stanley, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3962–3975; e) M. Braun, K. Opdenbusch, *Liebigs Ann.* **1997**, *141*–154; f) N. Voyer, J. Roby, S. Chenard, C. Barberis, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6505–6508; g) E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350.
- [8] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) R. A. Sheldon, *CHEMTECH* **1994**, *24*(3), 38–47; c) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [9] a) J. P. Genet, *Advanced Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: G. R. Stephenson), Chapman & Hall, Weinheim, **1996**; b) H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori, *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**; c) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125; d) A. Kumar, G. Oehme, J. P. Roque, M. Schwarze, R. Selke, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2272–2275; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2197–2199; e) J. Albrecht, U. Nagel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 444–446; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 404–407; f) J. A. Wiles, S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2940–2941; g) H. W. Krause, H.-J. Kreuzfeld, U. Schmidt, C. Döbler, M. Michalik, S. Taudien, C. Fischer, *Chirality* **1996**, *8*, 173–188; h) M. J. Burk, F. Bienewald in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 13–25.
- [10] B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595–7596.
- [11] a) C. A. Lopez, G. G. Trigo, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, *38*, 177–228; b) E. Ware, *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 403–470.
- [12] a) C. Syldatk, R. Müller, M. Siemann, K. Krohn, F. Wagner in *Biocatalytic Production of Amino Acids and Derivatives* (Hrsg.: J. D. Rozzell, F. Wagner), Hanser, München, **1992**, S. 75; b) C. Syldatk, R. Müller, M. Pietzsch, F. Wagner, D. Rozzell, F. Wagner in *Biocatalytic Production of Amino Acids and Derivatives* (Hrsg.: J. D. Rozzell, F. Wagner), Hanser, München, **1992**, S. 129; c) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 409.
- [13] K. Yokozeki, K. Kubota, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 721.
- [14] H. Yamada, S. Shimizu, *Biocatalysts in Organic Syntheses* (Hrsg.: J. Tramper, H. C. van der Plas), Elsevier, Amsterdam, **1985**, S. 19.
- [15] J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Chemie Lexikon*, Thieme, Stuttgart, **1994**; b) E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, 6. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1991**.
- [16] a) H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291; b) H. T. Bucherer, V. A. Lieb, *J. Prakt. Chem.* **1934**, *141*, 5.
- [17] T. Ohashi, S. Takahashi, T. Nagamachi, K. Yoneda, H. Yamada, *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 831.
- [18] a) J. F. Knifton in *Applied Homogeneous Catalysis with Metal Complexes* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 159; b) K. Kühllein, H. Geissler in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 79.
- [19] a) M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1534; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *35*, 1494; b) M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, *J. Mol. Catal.* **1998**, *135*, 23–33; c) M. Beller, M. Eckert, H. Geissler, B. Napierski, H.-P. Rebenstock, E. W. Holla, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 935–941; d) M. Beller, M. Eckert, E. W. Holla, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5658–5661.
- [20] Ein Versuch mit der klassischen Amidocarbonylierung (2.0 Mol-%  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ , DME, 100 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$ , 100°C, 12 h) lieferte nicht das gewünschte Produkt.
- [21] a) I. B. Blagoeva, I. G. Pojarlieff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 745–751; b) I. B. Blagoeva, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 127–134; c) I. B. Blagoeva, I. G. Pojarlieff, D. T. Tashev, A. J. Kirby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 347–353; d) F. Güler, R. B. Moodie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1752–1756; e) V. Stella, T. Higuchi, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1527–1534.
- [22] J. Matthews, R. A. Rivero, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6090–6092.
- [23] G. Zigeuner, W. Rauter, *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 1950–1966.