

Kinetische Racematspaltung von Stickstoffheterocyclen durch ein wiederverwendbares polymergebundenes Reagens**

Imants Kreituss, Yuta Murakami, Michael Binanzer und Jeffrey W. Bode*

Enantiomerenangereicherte N-Heterocyclen werden üblicherweise durch Spaltung der entsprechenden racemischen Gemische hergestellt.^[1] Überraschenderweise sind enzymatische und andere katalytische Racematspaltungen dieser wichtigen Bausteine weniger fortgeschritten;^[2,3] Stand der Technik bleibt die Auftrennung durch Bildung der diastereomeren Salze oder Racematspaltung durch Chromatographie mit chiraler stationärer Phase.^[4] Alternativ können chirale Acylierungsmittel stöchiometrisch für die enantioselektive Amidierung von racemischen Aminen eingesetzt werden. Die Gruppen um Fu,^[5] Mioskowski,^[6] Atkinson^[7] sowie weitere^[8] haben über Fortschritte bei diesen Methoden berichtet, jedoch wurde deren weit verbreiteter Einsatz durch eine eingeschränkte Substratbreite, umständliche Reaktionsprotokolle und langwierige Synthesen der Reagentien limitiert.

Wir haben kürzlich eine Methode für die katalytische kinetische Racematspaltung von cyclischen sekundären Aminen entwickelt, welche die In-situ-Erzeugung der chiralen *O*-Acylhydroxamsäure **1** beinhaltet.^[9] Dieses enantioselektive Acylierungsmittel ist bemerkenswert robust; es kann mit Säulenchromatographie gereinigt und für längere Zeit ohne Zersetzung gelagert werden. Dies deutete darauf hin, dass eine festphasengebundene Version von **1** als ein einfach handhabbares Reagens für die Racematspaltung von Aminen wirken und auch wiederbeladen und wiederverwendet werden könnte (Abbildung 1). In bestimmten Fällen, wie beispielsweise der schnellen Racematspaltung von chiralen Aminen mit minimaler Reaktionsoptimierung, der Übertragung spezieller Acylgruppen oder der Nutzung in einem Fließprozess, bietet ein wiederverwendbares chirales Reagens Vorteile gegenüber dem katalytischen System.^[10,11]

Wir dokumentieren hiermit die Synthese des robusten und wiederverwendbaren Polystyrol-gebundenen Reagenzes **9** und seine Verwendung für die einfache Racematspaltung racemischer Amine. Die Racematspaltung erfolgt schlicht durch Schütteln von racemischem Amin mit diesem Reagens (ca. 0.6 Äquiv.), gefolgt von Extraktion mit einer wässrigen Phase oder Säulenchromatographie, um das acylierte Produkt

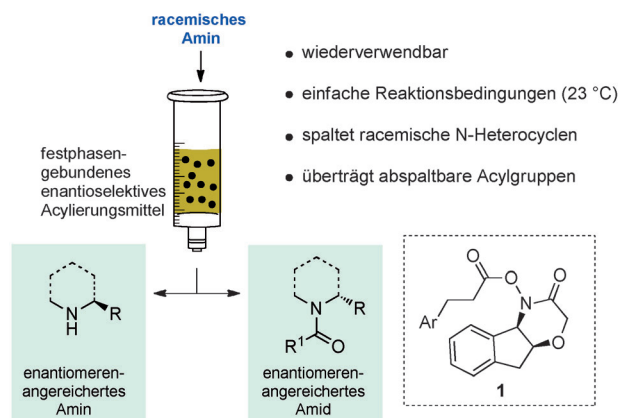


Abbildung 1. Kinetische Racematspaltung von N-Heterocyclen mit einem wiederverwendbaren festphasengebundenen Reagens basierend auf dem chiralen stöchiometrischen Reagens **1**.

vom enantiomerenangereicherten, nicht umgesetzten Amin zu trennen. Das Reagens kann ohne Verlust an Effizienz oder Selektivität dutzende Male wiederverwendet werden. Dieser Ansatz ist sowohl nützlich, um enantiomerenreine Amine aus deren Racematen zu erhalten, als auch für die Herstellung von enantiomerenangereicherten Amiditen mit Gruppen, die unter milden Bedingungen abgespalten werden können. Dagegen sind unsere katalytischen Bedingungen zurzeit am besten für die Bildung von Amiditen geeignet, welche schwierig oder unmöglich zu spalten sind.

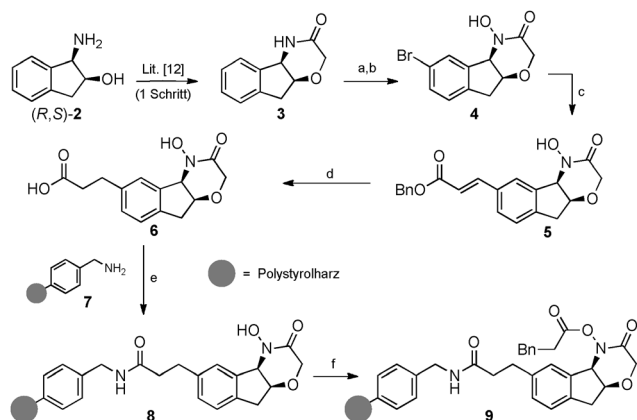
Die Synthese des festphasengebundenen Reagenzes **9** ging von Brom-substituierter Hydroxamsäure **4** aus, die in drei Stufen ausgehend von dem kostengünstigen chiralen Aminoindanol **2** erhältlich ist.^[12,13] Heck-Kupplung mit Benzylacrylat ergab **5** in 65 % Ausbeute.^[14] Ein Eintopfverfahren bestehend aus der temporären Schützung der Hydroxamsäuregruppe (Ac_2O), Reduktion der Doppelbindung und des Benzylesters (10 % Pd/C, H_2), gefolgt von basischer Aufarbeitung (1M LiOH) ergab Carbonsäure **6** in 73 % Ausbeute. Beide Enantiomere der Hydroxamsäure **6** wurden hergestellt und anschließend jeweils auf dem Aminomethylpolystyrolharz **7** mit HATU und DMAP immobilisiert. Behandlung der polymergebundenen Hydroxamsäure **8** mit 3-Phenylpropan-säureanhydrid erzeugte das gewünschte Amin-Racematspaltungsreagens **9** (Schema 1).

Wir wählten racemisches 2-Ethylpiperidin als Testsubstrat für die Racematspaltung durch das festphasengebundene Reagens **9**. Wegen des effizienten Quellens des Harzes in CH_2Cl_2 wurden der beste Umsatz und die besten Selektivitäten in diesem Lösungsmittel erzielt. Ein optimaler Umsatz von ungefähr 60 %, der in hoch enantiomerenangereichertem

[*] I. Kreituss, Y. Murakami, Dr. M. Binanzer, Prof. J. W. Bode
Laboratorium für Organische Chemie
Department of Chemistry and Applied Biosciences
ETH-Zürich, Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: bode@org.chem.ethz.ch
Homepage: <http://www.bode.ethz.ch/>

[**] Diese Arbeiten wurden von der ETH Zürich unterstützt. Wir danken Sheng-Ying Hsieh für hilfreiche Diskussionen und für die Bereitstellung racemischer Amine.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201204991> zu finden.



Scheme 1. Synthese des festphasengebundenen Amin-Racematisierungsreagenzes **9**. Reagentien und Bedingungen: a) TFA/H₂SO₄ (3:1) 0°C, dann NBS (1.01 Äquiv.), 80%; b) *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (1.1 Äquiv.), CH₃CN, 23°C bis 75°C; dann MoO₃·Py·HMPA (MoOPH) (1.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 73%; c) Benzylacrylat (1.50 Äquiv.), Pd(OAc)₂ (0.10 Äquiv.), P(*o*-Tolyl)₃ (0.21 Äquiv.), Et₃N (5.00 Äquiv.), CH₃CN, 23°C bis 75°C, 65%; d) Ac₂O (1.10 Äquiv.), EtOAc, 23°C bis 45°C; dann Pd/C (10 Gew.-%), H₂; dann 1 M LiOH, 73%; e) **7** (0.50 Äquiv.), HATU (0.95 Äquiv.), DMAP (1.00 Äquiv.), Hünig-Base (3.00 Äquiv.), DMF; f) 3-Phenylpropionsäureanhydrid, DMF, 45°C. Abkürzungen: TFA = Trifluoressigsäure, NBS = *N*-Bromsuccinimid, Py = Pyridin, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid, HATU = 2-(1*H*-7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

wiedergewonnenem Amin resultierte, wurde bei 23°C in 48 h erreicht.^[15] Wir haben auch Harze mit verschiedenen Beladungskapazitäten getestet und wählten ein Reagens mit 1.0 mmol g⁻¹ übertragbarer Acylgruppe für die meisten unserer Studien.

Die Racematspaltung von *N*-Heterocyclen erwies sich als ausgesprochen einfach: Ein Gemisch aus 1.0 Äquiv. des Amins und 0.6–0.7 Äquiv. **9** wurde geschüttelt und anschließend filtriert, um das harzgebundene Reagens **8** zurückzugewinnen. Das resultierende Gemisch aus Amid und nicht umgesetztem Amin wurde durch wässrige Extraktion oder Säulenchromatographie getrennt. Das Reagens **8** wurde durch Behandlung mit 3-Phenylpropionsäureanhydrid wiederaufbereitet, um **9** zu regenerieren. In einer Versuchsreihe konnte **8** für mehr als 20 Zyklen mit verschiedenen Substraten und Acylierungsmitteln verwendet werden; dabei haben wir bisher keinen Verlust an Selektivität oder Reaktivität beobachtet. Diese Vorschrift zur Racematspaltung wurde bei einem vielfältigen Spektrum von *N*-Heterocyclen einschließlich Piperidinen (Tabelle 1, Nr. 1–3), Piperazinen (Nr. 4 und 5), Morpholin (Nr. 6), Tetrahydroisochinolin (Nr. 7 und 8) und Diazepanon (Nr. 9) angewendet, wobei alle mit hohen Selektivitäten und guten Produktausbeuten erfolgten.

Nach der Racematspaltung kann das wiedergewonnene, enantiomerenangereicherte Amin immer direkt für weitere Manipulationen verwendet werden. Dennoch ist es oftmals wünschenswert, Zugang zu beiden scalemischen Aminen in einem einzigen Experiment durch Entschützung des Amidproduktes zu gewinnen. Dies ist insbesondere dann der Fall,

Tabelle 1: Kinetische Racematspaltung von Aminen durch **9**.

Nr.	Racemisches Substrat	Wiedergewonnenes Amin Acyliertes Produkt
1		 $c = 62\%$ ^[a] $s = 15$ ^[b] 98:2 e.r. ^[c] 19% Ausbeute ^[d] 80:20 e.r. ^[c] 56% Ausbeute ^[d]
2		 $c = 54\%$ $s = 17$ 93:7 e.r. 21% Ausbeute 86:14 e.r. 51% Ausbeute
3		 $c = 58\%$ $s = 17$ 96:4 e.r. 32% Ausbeute 84:16 e.r. 48% Ausbeute
4		 $c = 66\%$ $s > 14$ > 99:1 e.r. 23% Ausbeute 75:25 e.r. 52% Ausbeute
5		 $c = 60\%$ $s = 13$ 96:4 e.r. 34% Ausbeute 81:19 e.r. 52% Ausbeute
6		 $c = 53\%$ $s = 20$ 93:7 e.r. 21% Ausbeute 88:12 e.r. 49% Ausbeute
7		 $c = 59\%$ $s = 23$ 99:1 e.r. 37% Ausbeute 84:16 e.r. 58% Ausbeute
8 ^[e]		 90:10 33% Ausbeute 64% Ausbeute

Tabelle 1: (Fortsetzung)

Nr.	Racemisches Substrat	Wiedergewonnenes Amin	Acyliertes Produkt
9			
	$c = 20\%$ $s = 19$	62:38 e.r. 76 % Ausbeute	94:6 e.r. 19 % Ausbeute

[a] Berechneter Umsatz.^[16] [b] Selektivität.^[16] [c] Enantiomerenverhältnis mit SFC oder HPLC an chiralen Phasen bestimmt. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt. [e] Reaktionszeit 96 h; wir konzentrierten uns bei diesem Beispiel auf das wiedergewonnene Amin (eine wichtige Vorstufe von Isochinolinalkaloiden).^[17]

wenn das racemische Amin wertvoll ist und ist notwendig im Hinblick auf die Entwicklung von dynamischen kinetischen Racematspaltungen.^[18] Unsere anfänglichen Bemühungen, Hydrozimtsäureamid unter milden Bedingungen mithilfe von Hydrolasen^[19] oder dem Schwartz-Reagens^[20] zu spalten, waren nicht erfolgreich, genauso wenig wie harschere Bedingungen wie Erhitzen unter Rückfluss mit starken Säuren oder Basen.^[21,22] Deshalb suchten wir nach einer einfach abzuspaltenden – aber auch leicht verfügbaren – Acylgruppe, welche in Kombination mit dem Harz **8** verwendet werden könnte.

Für Amine sind mehrere Amid-Schutzgruppen bekannt, welche unter milden Bedingungen gespalten werden können.^[23] Wir wählten zwei Beispiele aufgrund der Ähnlichkeit der Acylgruppe mit Hydrozimtsäure und der Kompatibilität der Entschützungsbedingungen mit unseren gewünschten Substraten. Entwistle berichtete, dass 3-(2-Nitrophenyl)propansäureamide zu den entsprechenden Anilinen reduziert werden können, die spontan eine intramolekulare Cyclisierung eingehen und das Amin freigeben.^[24] Alternativ kann eine Pent-4-enoyl-Gruppe rasch mit Iod abgespalten werden.^[25] Die chiralen Acylierungsmittel **10** und **11**, welche diese Gruppen tragen, wurden direkt aus dem Harz **8** und der entsprechenden Carbonsäure erzeugt.

Beim Testen dieser festphasengebundenen Reagentien mit mehreren unserer wichtigsten Substrate konnten wir feststellen, dass die Racematspaltung unter identischen Bedingungen wie unsere Standardvorschrift und mit ähnlicher Effizienz verläuft (Tabelle 2, Nr. 1–5). Mit kürzeren Reaktionszeiten, die zu geringerem Umsatz führten, wurden hoch enantiomerenangereicherte Amide erhalten (Nr. 2). Durch die Verwendung einer spaltbaren Gruppe und eines Überschusses eines preiswerten racemischen Amins wie 2-Ethylpiperidin sind auf einfache Weise enantiomerenangereicherte Amide zugänglich (Nr. 6). Auch wenn dieser Ansatz wenig atomökonomisch ist, ist es eine direkte Methode, um enantiomerenangereichertes Material aus einer racemischen Probe zu gewinnen.

Viele N-Heterocyclen, insbesondere elektronenreiche Tetrahydroisochinoline, sind empfindlich gegen Oxidation und Epimerisierung. Zur Bestätigung der problemlosen Entschützung der Pent-4-enoyl-Gruppe bei solchen Substra-

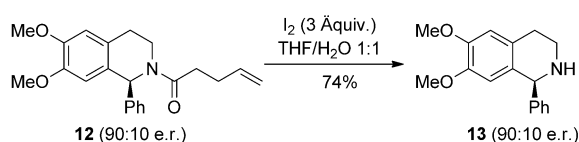
Tabelle 2: Kinetische Racematspaltung von Aminen durch die Reagentien **10** und **11**.

Nr.	Racemisches Substrat	Wiedergewonnenes Amin	Acyliertes Produkt
1			
	$c = 47\%$ ^[a] $s = 25$ ^[b]	87:13 e.r. ^[c] 50 % Ausbeute ^[d]	92:8 e.r. ^[c] 43 % Ausbeute ^[d]
2			
	$c = 26\%$ ^[e] $s = 18$	65:35 e.r. 57 % Ausbeute	93:7 e.r. 21 % Ausbeute
3			
	$c = 62\%$ $s > 23$	> 99:1 e.r. 32 % Ausbeute	80:20 e.r. 61 % Ausbeute
4			
	$c = 49\%$ $s = 20$	88:12 e.r. 41 % Ausbeute	90:10 e.r. 44 % Ausbeute
5			
	$c = 43\%$ $s = 17$	80:20 e.r. 42 % Ausbeute	90:10 e.r. 40 % Ausbeute
6 ^[e,f]			
			92:8 e.r. ^[g]

[a] Berechneter Umsatz.^[16] [b] Selektivität.^[16] [c] Enantiomerenverhältnis mit SFC oder HPLC an chiralen Phasen bestimmt. [d] Ausbeute an isoliertem Produkt. [e] Reaktionszeit 15 h. [f] Ungefähr 5 Äquiv. Amin wurden verwendet (nicht umgesetztes Amin wurde nicht wiedergewonnen). [g] 0.3 mmol des Produktes wurden erhalten.

ten ließen wir **12** mit 3 Äquiv. I_2 in THF/Wasser unter Luft reagieren, was glatt und in guten Ausbeuten zum ungeschützten Amin führte (Schema 2). Eine Analyse des resultierenden Aminproduktes nach vorsichtiger Isolierung bestätigte, dass weder Oxidation noch Epimerisierung während der Entschützung stattgefunden hatten.

Zusammenfassend haben wir ein robustes und wiederverwendbares polymergebundenes Reagens für die kineti-



Schema 2. Abspaltung der Pent-4-enoyl-Gruppe ohne Racemisierung.

sche Racematspaltung eines breiten Spektrums von N-Heterocyclen entwickelt. Das Reagens hat die Vorteile einer kurzen Synthese, hoher Selektivität, Robustheit und einfacher Wiederaufbereitung (mehr als 20 Zyklen ohne Einbußen an Reaktivität oder Selektivität). Wir haben eine einfache Vorschrift zur Racematspaltung etabliert: Schütteln eines Gemisches von Reagens und Amin bei Raumtemperatur gefolgt von Filtration, um das Reagens von den gespaltenen Enantiomeren zu trennen. Vor allem, und im Unterschied zu unserer aktuellen katalytischen Racematspaltung für Amine, ermöglicht diese Methode den einfachen Transfer von Acylgruppen, die leicht vom enantiomerenangereicherten Amidprodukt abgespalten werden können.

Experimentelles

Harzgebundenes Reagens **9** (1.00 g, ca. 1.00 mmol g⁻¹, 0.6–0.7 Äquiv.) wurde zum Quellen 1 h in CH₂Cl₂ stehen gelassen. 6,7-Dimethoxy-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (380 mg, 1.40 mmol, 1.00 Äquiv.; Tabelle 1, Nr. 7) wurde als Lösung in CH₂Cl₂ (5 mL) den Polymerperlen hinzugefügt, und das Gemisch wurde 48 h geschüttelt. Die Perlen wurden abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (7 × dreifaches Polymervolumen) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und das Amidprodukt und das nicht umgesetzte Amin wurden säulenchromatographisch getrennt (an Kieselgel mit Hexan/EtOAc 1:1 für das Amid und EtOAc/Et₃N 99.9:0.1 für das Amin). Wiedergewonnenes Amin 140 mg (37 % Ausbeute, e.r. = 99:1); acyliertes Produkt 340 mg (58 % Ausbeute, e.r. = 84:16). Berechneter Umsatz $c = 59\%$, $s = 23$.

Eingegangen am 26. Juni 2012

Online veröffentlicht am 18. September 2012

Stichwörter: Amine · Festphasengebundene Reagentien · Funktionalisierte Harze · Kinetische Racematspaltung · Stickstoffheterocyclen

- [1] M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 806–843; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.
- [2] Beispiele für enzymatische Racematspaltungen von N-Heterocyclen: a) B. Orsat, P. B. Alper, W. Moree, C.-P. Mak, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 712–713; b) A. Liljeblad, J. Lindborg, A. Kanerva, J. Katajisto, L. T. Kanerva, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2471–2474; c) G. F. Breen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1427–1430; d) M. Stirling, J. Blacker, M. I. Page, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1247–1250; dagegen ist die enzymatische Racematspaltung von primären Aminen gut etabliert: A. Parvulescu, J. Janssens, J. Vanderleyden, D. De Vos, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 931–941.
- [3] Ausgewählte Beispiele für katalytische kinetische Racematspaltungen von Aminen mit niedermolekularen Katalysatoren: a) S. Arai, S. Bellemin-Laponnaz, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 240–242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 234–236; b) C. K. De, E. G. Klauber, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060–17061.
- [4] a) J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939–1942; b) S. T. Hayes, G. Assaf, G. Checksfield, C. Cheung, D. Critcher, L. Harris, R. Howard, S. Mathew, C. Regius, G. Scotney, A. Scott, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1305–1314; c) D. J. Wallace, C. A. Baxter, K. J. M. Brands, N. Bremeyer, S. E. Brewer, R. Desmond, K. M. Emerson, J. Foley, P. Fernandez, W. Hu, S. P. Keen, P. Mullens, D. Muzzio, P. Sajonz, L. Tan, R. D. Wilson, G. Zhou, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 831–840.
- [5] Y. Ye, G. Fu, *Chem. Commun.* **2000**, 119–120.
- [6] a) S. Arseniyadis, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3376–3379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3314–3317; b) C. Sabot, P. V. Subhash, A. Vellix, S. Arseniyadis, C. Mioskowski, *Synlett* **2008**, 268–272; c) S. Arseniyadis, P. V. Subhash, A. Valleix, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Commun.* **2005**, 3310–3312.
- [7] a) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, D. R. Russell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2239–2242; b) A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, C. K. Meades, *Chem. Commun.* **2001**, 2684–2685.
- [8] a) A. V. Karnik, S. S. Karmath, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 45–48; b) V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 859–862; c) K. Kondo, T. Kurosaki, Y. Murakami, *Synlett* **1998**, 725–726.
- [9] M. Binanzer, S.-Y. Hsieh, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19698–19701.
- [10] Zur Verwendung von polymergebundenen Reagentien in der organischen Synthese: a) *The Power of Functional Resins in Organic Synthesis* (Hrsg.: J. Tulla-Puche, F. Albericio), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 3–11; b) F. Guiller, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091–2157; c) C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275–3300; d) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385–3466; e) M. Benaglia, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1525–1533.
- [11] Ausgewählte Beispiele für kinetische Racematspaltungen mit polymergebundenen Reagentien: a) D. A. Annis, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4147–4154; b) T. S. Reger, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6929–6934; c) S. B. Salunke, N. S. Babu, C.-T. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1234–1240; d) X. Zheng, C. W. Jones, M. Weck, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 576–583; e) E. Vedejs, E. Rozners, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2428–2429; f) M. D. Weingarten, K. Sekanina, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9112–9113.
- [12] H. U. Vora, S. P. Lathrop, N. T. Reynolds, M. S. Kerr, J. Read de Alaniz, T. Rovis, *Org. Synth.* **2010**, *87*, 350.
- [13] S.-Y. Hsieh, M. Binanzer, I. Kreituss, J. W. Bode, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8892–8894.
- [14] M. Biel, P. Deck, A. Giannis, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4121–4143.
- [15] Racematspaltungen unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen der ungebundenen O-Acylhydroxamsäure erfolgen viel schneller. Wir sind der Auffassung, dass die relativ langen Reaktionszeiten die Verwendung eines Standard-Polystyrolharzes ohne Modifikationen oder zusätzliche Linker-Einheiten widerspiegeln.
- [16] Umsatz und Enantioselektivität wurden berechnet nach: H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [17] S.-I. Murahashi, Y. Imada, T. Kawakami, K. Harada, Y. Yonemushi, N. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2888–2889.
- [18] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040–4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001.
- [19] Das Versagen enzymatischer Methoden wurde schon vorher für Hydrolasen bemerkt: U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Or-*

- ganic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 198–199.
- [20] J. M. White, A. R. Tunoori, G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995–11996.
- [21] a) D. J. Hamilton, M. J. Price, *Chem. Commun.* **1969**, 414–414; b) P. G. Gassman, P. K. G. Hodgson, R. J. Balchunis, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1275–1276.
- [22] a) A. B. Charette, P. Chua, *Synlett* **1998**, 163–165; b) M. Hutchby, C. E. Houlden, M. F. Haddow, S. N. G. Tyler, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 563–566; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 548–551.
- [23] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056–2083.
- [24] a) I. D. Entwistle, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 555–558. Andere Beispiele für Amidspaltungen über intramolekulare Cyclisierung: b) B. F. Cain, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2029–2031; c) T. Fichert, U. Massing, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5017–5018.
- [25] a) R. Madsen, C. Roberts, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7920–7926; b) J. S. Debenham, R. Madsen, C. Roberts, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3302–3303.