

Zusammenfassend stellen wir fest, daß der Pseudocryptand **1** Bor (als Borat) sowie Alkalimetall-Kationen kaskadenartig bindet. Durch Koordination des Boratoms durch beide Catecholat-Einheiten in **1** wird zunächst der Borsäureester **2** gebildet und somit ein präorganisierter Hohlraum mit einer negativen Ladung geschaffen. Verbindung **2** fungiert dann als Cryptand und komplexiert Alkalimetall-Kationen unter Bildung der Neutralkomplexe $[M^+ \cdot 2]$. Unseres Wissens nach sind die geschätzte Komplexbildungskonstante von ca. $10^{12.5} \text{ L mol}^{-1}$ für den Kalium-Komplex in Methanol sowie die Selektivitätsfaktoren des Liganden **2** für K^+/Na^+ ($>10^3$) und K^+/Cs^+ ($>10^2$) die höchsten, die bisher für künstliche K^+ -Rezeptoren bestimmt wurden.

Eingegangen am 27. Dezember 1994 [Z 7580]

Stichworte: Alkalimetallverbindungen · Borverbindungen · Cryptanden · Makrocyclen · Molekulare Erkennung

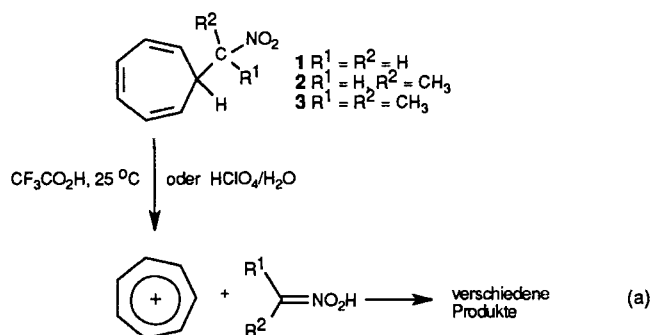
- [1] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2885, 2889.
- [2] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495, 7017.
- [3] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1053; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1021.
- [4] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009.
- [5] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
- [6] F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **1991**; G. Gokel, *Crown Ethers and Cryptands*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**; B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry*, VCH, Weinheim, **1993**.
- [7] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1304; G. M. Whitesides, J. P. Mathias, T. Seto, *Science* **1991**, 254, 1312; J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, 15, 153.
- [8] R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Knüsel, V. Prelog, G. C. Rodgers, P. Sutter, G. Vogel, W. Voser, H. Zährner, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1533; J. D. Dunitz, D. M. Hawley, D. Miklos, D. N. J. White, Y. Berlin, R. Marusic, V. Prelog, *ibid.* **1971**, 54, 1709; W. Marsh, J. D. Dunitz, D. N. J. White, *ibid.* **1974**, 57, 10.
- [9] T. Okazaki, T. Kitahara, Y. Okami, *J. Antibiot.* **1975**, 28, 176; T. J. Stout, J. Clardy, I. C. Pathirana, W. Fenical, *Tetrahedron* **1991**, 47, 3511.
- [10] E. Graf, M. W. Hosseini, R. Ruppert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7779.
- [11] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, J. Blanzat, *Tetrahedron* **1973**, 29, 1629; B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *ibid.* **1973**, 29, 1647.
- [12] Y. Kobuke, Y. Sumida, M. Hayashi, H. Ogoshi, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1496.
- [13] T. Nabeshima, T. Inaba, T. Sagae, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3919.
- [14] F. L. Weill, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2289; K. N. Raymond, G. Müller, B. F. Matzkanke, *Top. Curr. Chem.* **1984**, 123, 49.
- [15] K. Wolfgang, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 712; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 714; P. Stutte, W. Kiggen, F. Vögtle, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2065; T. J. McMurtry, S. J. Rodgers, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3451; T. J. McMurtry, M. W. Hosseini, T. M. Garrett, F. E. Hahn, Z. E. Reyes, K. N. Raymond, *ibid.* **1987**, 109, 7196; T. M. Garrett, T. J. McMurtry, M. W. Hosseini, Z. E. Reyes, F. E. Hahn, K. N. Raymond, *ibid.* **1991**, 113, 2965.
- [16] J. Bösen, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1949**, 4, 189.
- [17] J.-M. Lehn in *Frontiers of Chemistry*, IUPAC (Hrsg.: K. J. Laidler), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 265; R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1721; P. Zanello, S. Tamburini, P. A. Vigato, G. A. Mazzocchin, *Coord. Chem. Rev.* **1987**, 77, 165; D. C. Smith, H. B. Gray, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 169.
- [18] F. C. J. M. Van Veggel, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 279.
- [19] J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6700.
- [20] H. J. Buschmann, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 125, 31.
- [21] J.-P. Kintzinger, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3313.
- [22] Kristallstrukturdaten für $[K^+ \cdot 2]$: $C_{26}H_{34}BN_2O_8K \cdot CH_2Cl_2$, $M_r = 637.4$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 11.813(3)$, $b = 15.576(4)$, $c = 17.205(5) \text{ \AA}$, $\beta = 106.12(2)^\circ$, $V = 3041.2 \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.392 \text{ g cm}^{-3}$, $Z = 4$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 36.177 \text{ cm}^{-1}$ (Graphitmonochromator); 3346 Reflexe (Philips-PW1100/16-Diffraktometer) wurden bei -100°C gesammelt. Die Struktur wurde mit MULTAN (Enraf-Nonius-SDP/VAX-Programm) gelöst und unter Verwendung von 2410 Reflexen mit $I > 3\sigma(I)$ verfeinert; $R(F) = 0.032$, $R_w(F) = 0.050$. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB21EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [23] D. Moras, B. Metz, R. Weiss, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1973**, 29, 383.

Bildung von Nitronensäuren durch Ringöffnung von Nitrocyclopropanen über einen konzentrierten, säurekatalysierten Mechanismus**

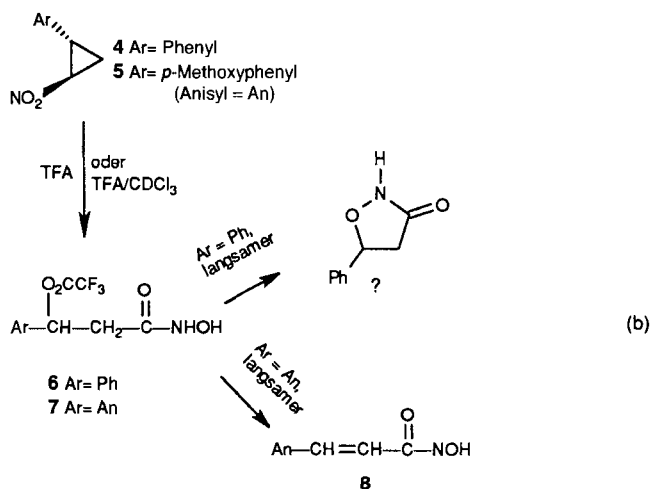
Weiguo Cao, Ihsan Erden* und James R. Keeffe*

Die Tautomerie bei Aldehyden, Ketonen und Nitroalkanen spielte eine zentrale Rolle beim Entwickeln unserer Vorstellungen zu säure- und basenkatalysierten Reaktionen. Im Gegensatz zur Keto-Enol-Tautomerie^[1] läuft die Nitroalkan-Nitronensäure-Prototropie nicht säurekatalysiert ab^[1]; dies ist möglicherweise auf die sehr geringe Basizität der Nitrogruppe zurückzuführen und darauf, daß die C-H-Bindung bereits durch Basen, die nicht stärker als Wasser sind^[2], gespalten werden kann.

Kürzlich berichteten wir über die säurekatalysierte Bildung von Nitronensäuren aus Nitroalkanvorstufen **1–3**^[3]. Aus den protonierten Nitroalkanen wurde bei diesen Reaktionen unimolekular (ohne Basenzugabe) das sehr stabile Tropylium-Ion (Tr^+) und nicht ein Proton als Elektrofug abgespalten [Gl. (a)].



Wir zeigen hier, daß die Aufhebung der Ringspannung eine starke Triebkraft sein kann, die die säurekatalysierte Spaltung einer C-C-Bindung in Nitroalkanen ermöglicht. Der Dreiring der Verbindungen **4** und **5** öffnet sich schnell bei Raumtemperatur (oder tieferen Temperaturen) in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (TFA) oder (langsamer) in 4 M TFA/ CDCl_3 ^[4] unter Bildung der in Gleichung (b) aufgeführten Produkte.



[*] Prof. Dr. I. Erden, Prof. Dr. J. R. Keeffe, W. Cao
Department of Chemistry and Biochemistry
San Francisco State University
San Francisco, CA 94132 (USA)
Telefax: Int. + 415/338-2384

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health und der National Science Foundation gefördert. Wir danken Dr. Scott Gronert, San Francisco State University, für wertvolle Diskussionen.

Die Verbindungen **6–8** wurden auch auf einem anderen Reaktionsweg hergestellt und denselben Reaktionsbedingungen unterworfen. Die ^1H -NMR-Spektren der so erhaltenen Lösungen entsprechen denen der nach Reaktion (b) erhaltenen und zeigen auch die langsamere Bildung von Folgeprodukten aus **6** und **7**^[5]. Die ^1H -NMR-Spektren der Umsetzungen in deuteriertem und nichtdeuteriertem TFA stimmen überein; selbst nachdem die Ausgangsverbindungen vollständig verbraucht sind, geben die Spektren keinen Hinweis auf eingebautes Deuterium, das man nachweisen könnte, wenn der Cyclopropanring protoniert worden wäre^[6]. Hydroxamsäuren sind in der Tat die Produkte, die man aus Nitronensäuren, $\text{RCH}=\text{NO}_2\text{H}$, unter stark sauren Bedingungen erwartet^[1, 3, 7].

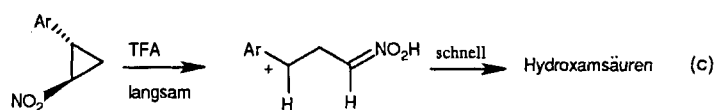
Verbindung **5** reagiert mit TFA wesentlich schneller als **4**, wobei die Umsetzung von **4** sowohl in TFA als auch in 4 M TFA/ CDCl_3 exakt einem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung folgt^[8]. Die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen von **1–5** können Tabelle 1 entnommen werden. Für die Reaktion von **5** in TFA/ CDCl_3 konnten wir NMR-spektroskopisch nur eine untere Grenze für die Reaktionsgeschwindigkeit, nicht aber den genauen Wert bestimmen (Tabelle 1). Die Geschwindigkeitskonstante von **5** ist mehr als 2000mal größer als die von **4**, so daß die Reaktionskonstante zu $-\rho^+ \geq 4$ abgeschätzt werden kann. ρ -Werte dieser Größenordnung sind für Reaktionen mit Carbokation-ähnlichen Übergangszuständen typisch, die aus verbindigen Vorstufen entstehen^[9].

Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstanten k für die säurekatalysierte Spaltung der Tropylnitroalkane **1–3** und für die der 1-Nitro-2-arylcyclopropane **4** und **5** in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Verb.	$k \times 10^3 [\text{s}^{-1}]$ TFA	$T [^\circ\text{C}]$	$k \times 10^3 [\text{s}^{-1}]$ 4 M TFA/ CDCl_3	$T [^\circ\text{C}]$
1	0.0335 [a]	25	–	–
2	0.590 [a]	25	–	–
3	11.8 [a]	25	–	–
4	1.08, 0.51 [b]	18–20	0.0117	18–20
5	–	18–20	> 23	18–20

[a] Lit. [3]. [b] In [D]TFA, korrigiert um den Beitrag von 2 Mol-% TFA.

Wir konnten bei der Reaktion von **4** einen kinetischen H/D-Lösungsmittelisotopeneffekt von $k_{\text{TFA}}/k_{[\text{D}]\text{TFA}} = 2.1 \pm 0.1$ nachweisen und postulieren daher und aufgrund des starken *para*-Substituenteneffekts, daß die Protonierung der Nitrogruppe und die Spaltung der C1-C2-Bindung *konzentriert* ablaufen [Gl. (c)]. Wie auch in wäßrigen Lösungen weist ein inverser Lö-



sungsmittelisotopeneffekt in TFA auf eine dem Gleichgewicht vorgelagerte Protonierung und einen anschließenden geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hin^[10]. Uns sind keine weiteren Beispiele für eine Protonierung eines Heteroatoms, die mit der Spaltung einer C-C-Bindung gekoppelt ist, bekannt. Wir schlagen vor, daß die durch die vorangehende Protonierung ermöglichte Aufhebung der Ringspannung diese Reaktionssequenz verursacht.

Primäre kinetische Isotopeneffekte sind bei Protonenübertragungen zwischen Heteroatomen nicht häufig, wurden jedoch experimentell bereits bestimmt^[11]. Die Extremwerte für $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ liegen im Bereich von ca. 2.5–4.3, wobei anscheinend die $\text{p}K_{\text{a}}$ -

Werte des Protonendonors und -acceptors nahezu übereinstimmen müssen. Weicht $\Delta\text{p}K_{\text{a}}$ vom Optimum ab, verringert sich der Betrag dieses Effekts schnell. Die kleineren Werte sprechen entweder für einen variablen Isotopeneffekt auf der Stufe der Protonenübertragung selbst und/oder für eine partielle Geschwindigkeitskontrolle durch vorhergehende oder nachfolgende Stufen: Zusammenstoß und Verknüpfung der Reaktanten oder Trennung des konjugierten Säure-Base-Paars. Im vorliegenden Fall scheinen übereinstimmende $\text{p}K_{\text{a}}$ -Werte nicht möglich zu sein, da ein protoniertes Nitroalkan wesentlich saurer als TFA sein sollte. Wir postulieren daher, daß Nitrocyclopropane infolge der Elektronenverschiebung aus der C1-C2-Bindung, insbesondere, wenn sie durch Donoren am C2-Zentrum aktiviert sind, tatsächlich basischer als erwartet sind. Da diese Elektronenverschiebung die Ringöffnung bewirkt, liefert die Protonierung eher eine Nitronensäure als ein protoniertes Nitroalkan. Der Übergangszustand könnte durch die Beteiligung eines nucleophilen Lösungsmittelmoleküls an C2 weiter stabilisiert werden. In einem anderen Beispiel liegt das übertragene Proton nicht auf der Reaktionskoordinate, sondern stets in einer stabilen Potentialmulde^[12]. Zuerst lagert sich Wasserstoff an den Komplex an, danach beginnt die C1-C2-Bindung zu brechen, die Sauerstoffatome der NO_2 -Gruppe werden basischer bis nahezu ein übereinstimmender $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert von Donor und Acceptor vorliegt, so daß das Proton im veränderten wasserstofftragenden Komplex an die NO_2 -Gruppe wandert. Der Isotopeneffekt ist die Folge einer herabgesetzten Nullpunktenergiedifferenz für die Wasserstoffbindung im Übergangszustand relativ zum Ausgangszustand^[13].

Semiempirische MO-Rechnungen (AM1^[14] und PM3^[15]) sprechen für eine konzentrierte Ringöffnung bei **4** und **5**. Obwohl die konjugierten Säuren 4H^+ und 5H^+ nach unseren Rechnungen stabil sein sollten, sind die nachfolgenden Energieschwellen nur um 2.5–3.9 kcal mol⁻¹ energiereicher. Für die Spaltung der protonierten Tropylnitroalkane $1\text{H}^+–3\text{H}^+$ müßte man hingegen eine zusätzliche (berechnete) Aktivierungsenergie von 12 kcal mol⁻¹ aufbringen.

Abschließend soll der Einfluß der Ringspannung in diesen C-C-Heterolysen erläutert werden: **2** und **4** reagieren mit TFA trotz des großen Stabilitätsunterschieds zwischen dem Tropylium-Ion ($\text{p}K_{\text{R}}^+ = 4.7$)^[16] und PhCHR^+ (geschätzt $\text{p}K_{\text{R}}^+ = -15.3$)^[9] nahezu gleich schnell unter Bildung von Monoalkylnitronensäuren, $\text{RCH}=\text{NO}_2\text{H}$ (Tabelle 1). Die $\Delta\text{p}K_{\text{R}}$ -Werte von ca. 20 Einheiten entsprechen bei Raumtemperatur 27 kcal mol⁻¹, d. h. der Ringspannungsenergie eines Cyclopropanrings^[17]. Die beiden Verbindungen sind insofern interessant, da die Bildung des Carbokation-Charakters im Übergangszustand, der die Reaktion von **2** begünstigt, nahezu vollständig durch die Ringspannung, die **4** begünstigt, ausgeglichen wird!

Eingegangen am 23. November 1994 [Z 7493]

Stichworte: Cyclopropane · Hydroxamsäuren · Nitronensäuren · Reaktionsmechanismen · Ringspannung

- [1] J. T. Edward, P. H. Tremaine, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3483, 3489, 3493.
- [2] Der $\text{p}K_{\text{RH}}^+$ -Wert von Nitromethan beträgt etwa –12 (E. M. Arnett in *Progress in Physical Organic Chemistry* (Hrsg.: S. G. Cohen, A. Streitwieser, R. N. Taft), Wiley-Interscience, New York, **1963**, S. 223), der für Aceton etwa –3.1 (A. Bagno, G. Scorrano, R. A. More O'Ferrall, *Rev. Chem. Intermed.* **1987**, *7*, 313; A. Bagno, V. Lucchini, G. Scorrano, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 563). Die Geschwindigkeitskonstanten für die Deprotonierung durch Wasser (25 °C) betragen für Nitromethan $4.3 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ (D. Turnbull, S. H. Maron, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 212) und $4.6 \times 10^{-10} \text{ s}^{-1}$ für Aceton (R. Stewart, R. Srinivasan, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 957).
- [3] I. Erden, J. R. Keefe, F.-P. Xu, J. B. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9834.
- [4] Die Verbindungen **4** und **5** wurden gemäß J. Asunskis, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1164, synthetisiert.

- [5] Die Verbindungen **6–8** wurden auch durch Zugabe der entsprechenden 3-Aryl-3-hydroxyhydroxamsäuren zu TFA (oder TFA/CDCl₃) in Gegenwart eines Äquivalents Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in situ erhalten. **6** und **7** sind aus den Alkoholen spontan zugänglich: K. B. Wiberg, D. J. Wasserman, E. J. Martin, M. A. Murcko, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6019. Die anschließende Bildung von **8** aus **7** sowie die des postulierten cyclischen Hydroxamsäureesters aus **6** erfolgen langsamer. Die 3-Aryl-3-hydroxyhydroxamsäuren **6** und **7** sowie Verbindung **8** wurden aus ihren Methyl- oder Ethylestern hergestellt: C. R. Hauser, W. B. Renfrow, Jr., *Org. Synth. Coll. Vol.* **1943**, 67–68.
- [6] Der Ring von Phenylcyclopropan öffnet sich bei der Addition von TFA mindestens zehnmal langsamer als bei der Reaktion von **4**, und man erhält 1-Phenylpropyltrifluoracetat und die Friedel-Crafts-Dimere: (1-Phenylpropyl)phenylcyclopropan (*o:m:p* = 1:1:2).
- [7] N. Kornblum, R. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1742.
- [8] Das Abreagieren von **4** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch während 3–5 Halbwertszeiten durch Beobachten jedes der drei Signale verfolgt. Die für die Untersuchungen des Lösungsmittelisotopeneffekts erforderlichen identischen Reaktionsmedien (mit Ausnahme des Isotops) wurden durch Zugabe von 0.98 Äquivalenten H₂O (D₂O) zu TFAA bei identischer Substratkonzentration von 0.45 M hergestellt.
- [9] J. P. Richard, M. E. Rothenberg, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1361.
- [10] C. M. Brennan, I. Hunt, T. C. Jarvis, C. D. Johnson, P. D. McDonnell, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1780.
- [11] N.-Å. Bergman, Y. Chiang, A. J. Kresge, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5954; M. M. Cox, W. P. Jencks, *ibid.* **1978**, *100*, 5956; A. J. Kresge, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 189; B. G. Cox, N. V. Truong, H. Schneider, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 515.
- [12] C. G. Swain, D. A. Kuhn, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1553; R. Eliason, M. M. Kreevoy, *ibid.* **1978**, *100*, 7037.
- [13] Dies stimmt mit den kleinen Werten der Fraktionierungsfaktoren (fractionation factors), die von Kreevoy und Liang für Komplexe mit gebundenem Wasserstoffatom bestimmt und berechnet wurden, überein: M. M. Kreevoy, T. M. Liang, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3315. Das Schwingungsverhalten und die kinetischen Vorteile von „Low-barrier“-Wasserstoffbindungen werden in W. W. Cleland, M. M. Kreevoy, *Science* **1994**, *264*, 1887, diskutiert. Eine Anwendung auf die Wirkung der Serin-Protease zeigen P. A. Frey, S. A. Whitt, J. B. Tobin, *ibid.* **1994**, *264*, 1927.
- [14] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- [15] J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221.
- [16] W. von E. Doering, L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3203.
- [17] A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 867; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809; K. B. Wiberg, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312.

Stereoselektive Synthesen von Peptidderivaten mit 2-Acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-1-amino-2-desoxy-β-D-glucopyranose durch Vierkomponentenkondensation

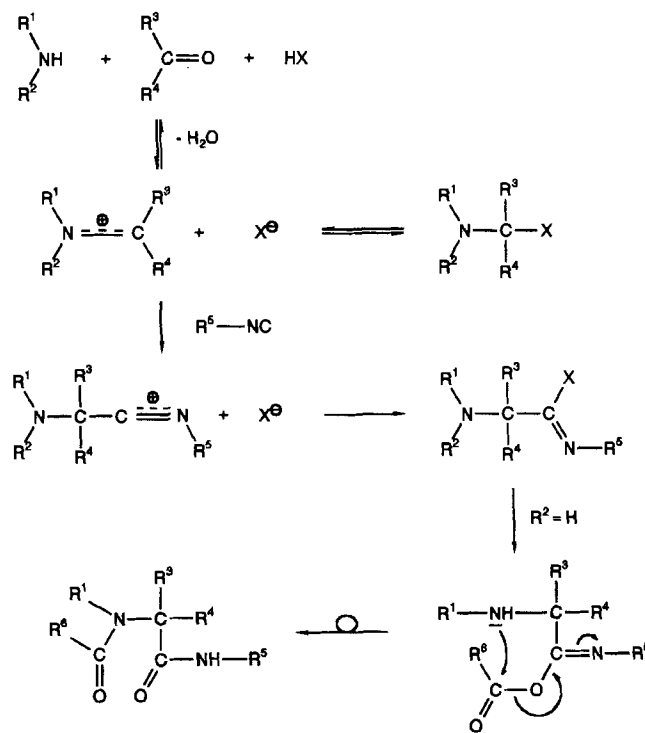
Stefan Lehnhoff, Matthias Goebel, Rosa Maria Karl, Roland Klösel und Ivar Ugi*

Professor Miklos Bodanszky gewidmet

Synthesen, welche die gleichzeitige Umsetzung mehrerer Reaktanten im Eintopfverfahren ermöglichen, nennen wir Multikomponentenreaktionen (MCRs). A. Strecker^[1] entdeckte 1850 die nach ihm benannte Reaktion, die in unserer Formulierung eine S-3CR ist und bei der Ammoniak, Carbonylverbindungen und Cyanwasserstoff zu α-Aminoalkylcyaniden reagieren, welche zu den entsprechenden Aminosäuren hydrolysierbar sind. Seit 1934 werden α-Aminosäuren durch die Bucherer-Bergs-Reaktion (BB-4CR)^[2], eine der ersten 4CRs, erhalten. Hellmann und Opitz^[3]

erkannten, daß viele 3CRs vom Typ einer α-Aminoalkylierung von Nucleophilen (HO-3CR) sind. Passerini^[4] fand 1921, daß Carbonylverbindungen mit Isocyaniden und Carbonsäuren α-Iminoester bilden, die sich dann irreversibel umlagern. Auch andere Säuren, wie etwa HN₃, können verwendet werden^[5].

Obschon Isocyanide seit 1867^[6] zugänglich sind, war die P-3CR ihre einzig nennenswerte Anwendung in der Organischen Synthese, bis 1958 ihre Synthese wesentlich vereinfacht wurde (Wasserabspaltung aus *N*-Formylamiden)^[7,8]. Die Vierkomponentenkondensation (U-4CR) wurde 1959 entdeckt, und die meisten ihrer Varianten folgten innerhalb weniger Wochen (HX = H₂O, H₂S₂O₃, H₂Se, HN₃, HNCO, HNCS, RCO₂H)^[9–11]. Von allen Multikomponentenreaktionen bietet die U-4CR die breitesten Variationsmöglichkeiten. Sie ist nicht nur Ausgangspunkt für alle höheren MCRs wie die AU-7CR^[12], sondern bietet bislang auch die mit Abstand besten Chancen für eine stereoselektive Reaktionsführung, wie sie zum Aufbau von Peptidderivaten notwendig ist. Darauf wurde bereits 1966 von M. Bodanszky und A. Ondetti hingewiesen^[13]. Die präparativ wichtigste Variante ist die Umsetzung mit Carbonsäuren^[8,11] (Schema 1). Dadurch werden unter anderem β-Lactamantibiotica, α-Aminosäuren und Peptidderivate zugänglich^[11,14].



Schema 1. U-4CR mit X = R⁶COO.

In der Folgezeit wurden die komplexen Reaktionsmechanismen durch mathematische Modelle recht gut erfaßt^[15], so daß stereoselektive U-4CRs mit Hilfe chiraler α-Aminoalkylferrocene durchgeführt werden konnten^[16]. Diese durch die Herrmann-Reaktion (He-3CR) hergestellten chiralen Auxiliare lassen sich von dem bei der U-4CR gebildeten Peptidstrang unter milden Bedingungen abspalten und werden dabei sogar zurückgewonnen^[7]. Die Nachteile des Verfahrens liegen abgesehen von den nicht ganz befriedigenden *de*-Werten in der mäßigen Produktausbeute und in der geringen Stabilität der Ferrocenderivate.

Im letzten Jahrzehnt wurden viele Methoden zur Herstellung chiraler α-Aminosäuren und ihrer Derivate entwickelt, jedoch

[*] Prof. Dr. I. Ugi, Dr. S. Lehnhoff, Dr. M. Goebel, Dr. R. M. Karl, Dr. R. Klösel
Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-82747 Garching
Telefax: Int. + 89/3209-3290