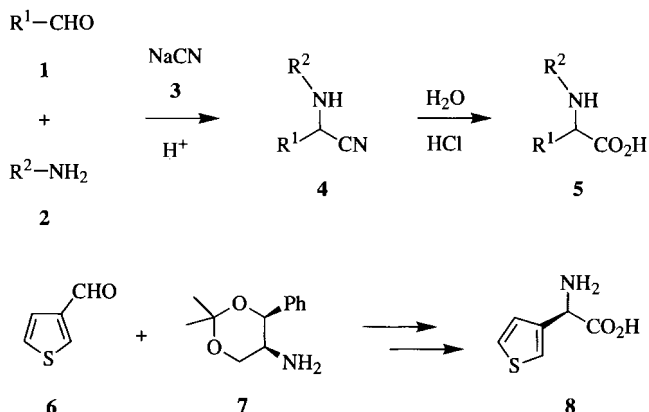


Aminosäurederivate durch Multikomponentenreaktionen

Gerald Dyker*

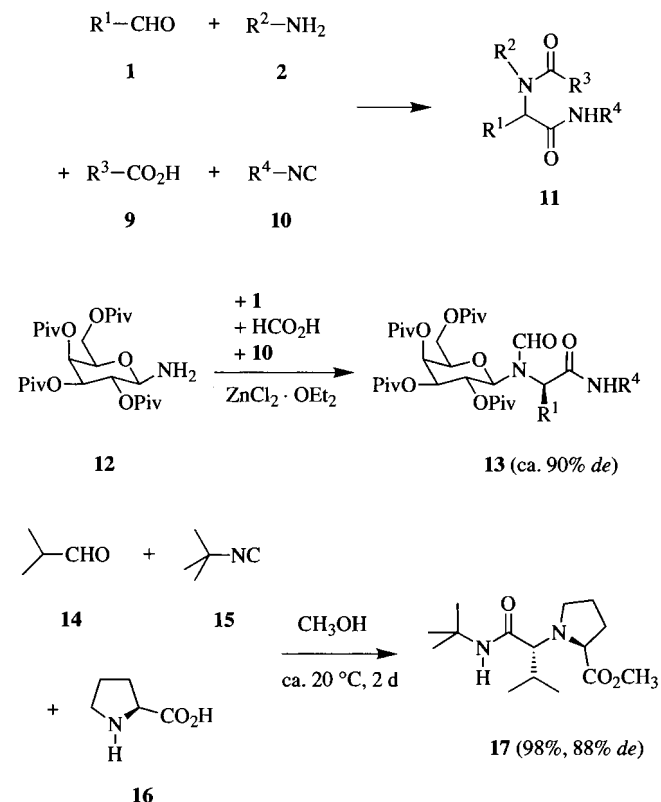
Aminosäuren sind eine der wichtigsten Naturstoffklassen mit vielfältigen biologischen Funktionen. Die Anwendungsgebiete für Aminosäurederivate reichen von der Süßstoffproduktion über Pharmazeutika bis hin zum Pflanzenschutz. Nicht zuletzt im Hinblick auf den Aufbau von Substanzbibliotheken durch kombinatorische Chemie sind breit anwendbare Verfahren zur Synthese von α -Aminosäuren von großem Interesse.^[1, 2] Multikomponentenreaktionen als ein Sonderfall von Dominoprocessen^[3] üben dabei eine besondere Faszination aus, da sie einen raschen Zugang aus einfachen Synthesebausteinen ermöglichen.

Als klassisches Beispiel für eine derartige Reaktion hat die fast 150 Jahre alte Strecker-Synthese nichts von ihrer Aktualität eingebüßt.^[4] Ein Aldehyd **1** oder ein Keton wird mit einem Amin **2** und mit Alkalimetallcyaniden wie **3** säurekatalysiert zum α -Aminonitril **4** kondensiert, das zur Aminosäure **5** hydrolysiert werden kann. In neueren Untersuchungen zur Strecker-Synthese wird versucht, die Reaktionsbedingungen zu optimieren^[4b] und die stereoselektive Synthese zu ermöglichen.^[4c–h] In der Regel kommen dabei chirale Amine wie **7** zum Einsatz, das beispielsweise mit **6** zur thiophensubstituierten Aminosäure **8** umgesetzt wurde.^[4c]



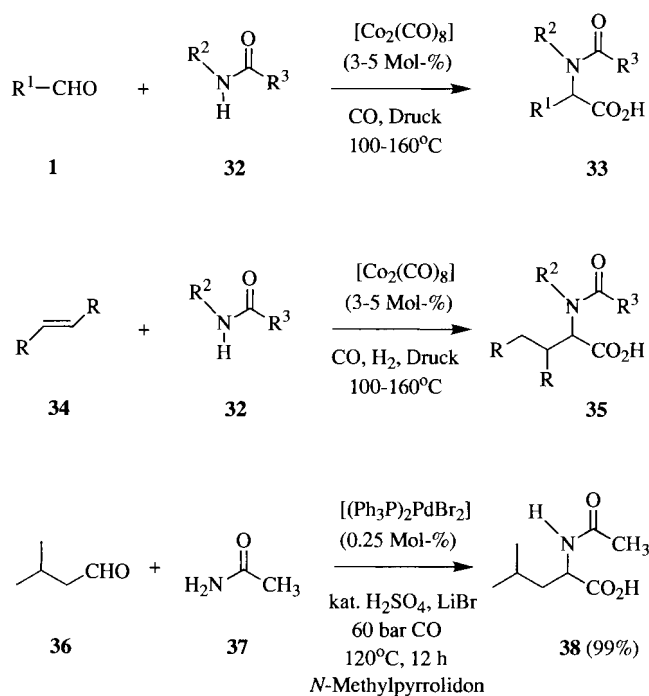
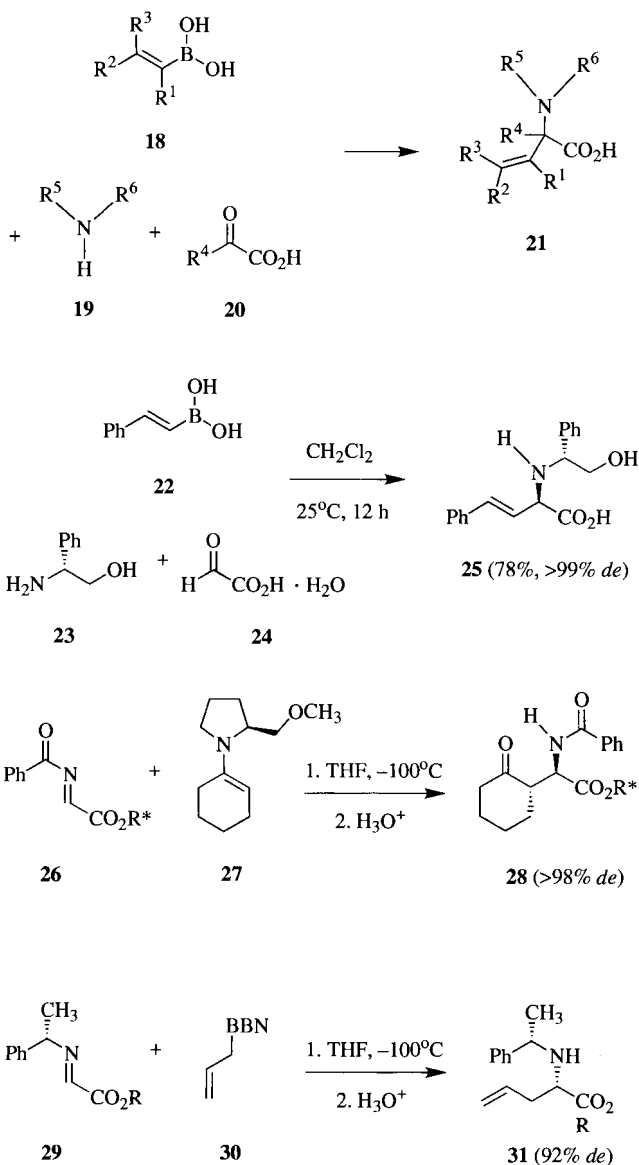
Bei der Vierkomponentenkondensation nach Ugi ist die Iminbildung aus einem Aldehyd **1** und einem Amin **2** ebenfalls der initiiierende Schritt;^[5, 6] eine Carbonsäure **9** und ein Isonitril **10** sind die weiteren Reaktionskomponenten, die schließlich zum Bisamid **11** führen. Das Galactosylamin **12** ist bei dieser Reaktion wie bei der Strecker-Synthese für eine stereoselektive Reaktionsführung hervorragend geeignet (Synthese von **13**).^[4d, e, 5f] Mit einer Aminoglucofuranose als chiraalem Auxiliär ließ sich die Stereoselektivität der Reaktion noch steigern.^[5b] Aminosäuren

als Kondensationskomponenten führen zu einem besonders eindrucksvollen Ergebnis: Als Beispiel sei die bei Raumtemperatur mit exzellenter Ausbeute und beachtlicher Diastereoselektivität verlaufende Synthese der Dicarbonsäure **17** aus den Komponenten **14**–**16** angeführt.^[5e]



Sowohl bei der Strecker-Synthese als auch bei der Ugi-Reaktion werden ausschließlich herkömmliche Reagentien verwendet. Eine überzeugende Antwort der metallorganischen Chemie ließ recht lange auf sich warten: Petasis und Zavialov berichteten nun,^[7a] daß die einfach zugänglichen und bequem handhabbaren Vinylboronsäuren **18**^[7b, c] mit primären und sekundären Aminen **19** und mit α -Ketocarbonsäuren **20** eine Dreikomponentenkondensation eingehen. Der bei Raumtemperatur ablaufende Prozeß führt in guten Ausbeuten zu β,γ -ungesättigten α -Aminosäuren **21**. Wie die Umsetzung der Vinylboronsäure **22** mit dem chiralen Aminoalkohol **23** und Glyoxylsäurehydrat **24** zeigt, ist die Reaktion weder luft- noch feuchtigkeitsempfindlich und läßt sich unter milden Bedingungen mit beeindruckender Diastereoselektivität durchführen. Diese neue Dreikomponentenreaktion ähnelt konzeptionell den Verfahren von Steglich, Enders et al.^[8a] sowie von Yamamoto et al.,^[8b] bei denen bereits vorgebildete Iminoester **26** und **29** bei tiefer Temperatur mit elektronenreichen Olefinen **27** bzw. **30** umgesetzt werden.^[9] Der Einsatz von Boronsäurederivaten läßt aber schon jetzt ein erweitertes Synthesepotential erkennen: Wie Petasis und Zavialov

[*] Prof. Dr. G. Dyker
 Fachbereich 6
 Organische/Metallorganische Chemie der Universität-Gesamthochschule
 Lotharstraße 1, D-47048 Duisburg
 Telefax: Int. + 203/379-4192
 E-mail: dyker@uni-duisburg.de



carbonylierung von Aldehyden auch palladiumkatalysiert mit Schwefelsäure und Halogenidionen als Kokatalysatoren gelingt, wie durch die Umsetzung von Isovaleraldehyd **36** mit Acetamid **37** illustriert wird. Diese palladiumkatalysierte Synthese ist der cobaltkatalysierten in mehrfacher Hinsicht überlegen. Sowohl die Katalysatoreffizienz als auch die erreichbaren Ausbeuten sind wesentlich höher. Einige Synthesekomponenten, wie aromatische Aldehyde und Monoalkylamide,^[11c] an denen das cobaltkatalysierte Verfahren scheiterte, sind nun problemlos einsetzbar. Darüber hinaus sind die Reaktionsbedingungen milder: Auch bei einer Temperatur von 80 °C und einem CO-Druck von lediglich 10 bar werden noch sehr gute Ausbeuten erzielt. Vielleicht am wichtigsten: Mit dem Wechsel des Katalysators ergeben sich Steuerungsmöglichkeiten durch Liganden und eröffnet sich die Chance zur enantio/diastereoselektiven Prozeßführung.

Stichworte: Aminosäuren • Carbonylierungen • Homogene Katalyse • Mehrkomponentenreaktionen • Palladium

abschließend bemerken, sind für ihre Dreikomponentencondensation auch ungeschützte Aminosäuren und Peptide sowie Arylboronsäuren und chirale Boronate geeignet.^[7a]

Die Übergangsmetallkatalyse hat auch für die Synthese von Aminosäuren via Multikomponentenreaktion überraschende Problemlösungen zu bieten.^[10] Wakamatsu et al.^[11a] fanden vor mehr als 25 Jahren, daß sich Aldehyde **1** mit Carbonsäureamiden **32** und mit Kohlenmonoxid unter Druck zu *N*-Acylamino-säuren **33** verknüpfen lassen, ein Prozeß der durch Carbonyl-cobaltkomplexe katalysiert und Amidocarbonylierung^[11b] genannt wird. In Gegenwart von Wasserstoff sind die Reaktionsbedingungen für eine Hydroformylierung geeignet, so daß auch Alkene **34** anstelle der Aldehyde **1** eingesetzt werden können.^[11b] Obwohl die Amidocarbonylierung vom ökonomischen Standpunkt besonders günstig erscheint, ist eine industrielle Anwendung bisher nicht realisiert worden. Mangelnde Katalysatoreffizienz ist als ein wesentlicher Hinderungsgrund zu sehen. Darüber hinaus scheint die enantio/diastereoselektive Prozeßführung mit den bisher verwendeten Cobaltkatalysatoren nicht möglich zu sein. Beller et al. fanden nun,^[12] daß die Amido-

[1] Aktuelle Beispiele zur Synthese von α -Aminosäuren: a) J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, 1990, S. 300–305; b) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* 1994, 50, 1539–1650; c) U. Kazmaier, *Liebigs Ann.* 1997, 285–295; d) M. Braun, K. Opdenbusch, *ibid.* 1997, 141–154; e) L. S. Hegedus, *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 299–305; f) D. Enders, R. Funk, M. Klatt, G. Raabe, E. R. Hovestreydt, *Angew. Chem.* 1993, 105, 418–420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 418–420.

[2] Aktuelle Beispiele zur Synthese von β -Aminosäuren: a) D. Enders, J. Wiedemann, *Liebigs Ann.* 1997, 699–706; b) J. Voigt, M. Noltemeyer, O. Reiser, *Synlett* 1997, 202–204; c) H. Kunz, A. Burgard, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* 1997, 109, 394–396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 386–387; d) G. Cardillo, S. Casolari, L. Gentilucci, C. Tomasini, *ibid.* 1996, 108, 1939–1941 bzw. 1996, 35, 1848–1849; e) J. Podlech, D. Seebach, *ibid.* 1995, 107, 507–509 bzw. 1995, 34, 471–472; f) *Liebigs Ann.* 1995, 1217–1228; g) P. Gmeiner, E. Hummel, C. Haubmann, *ibid.* 1995, 1987–1992; h) J. Escalante, E. Juaristi, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 4397–4400; i) D. C. Cole, *Tetrahedron* 1994, 50, 9517–9582.

[3] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* 1993, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 131–163.

- [4] a) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27; b) M. P. Georgiadis, S. A. Haroutounian, *Synthesis* **1989**, 616–618; c) K. Weinges, H. Brachmann, P. Stahnecker, H. Rodewald, M. Nixdorf, H. Irngartinger, *Liebigs Ann.* **1985**, 566–578; d) H. Kunz, W. Sager, D. Schanzenbach, M. Decker, *ibid.* **1991**, 649–654; e) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 355–377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 336–358; f) F. A. Davis, P. S. Portonovo, R. E. Reddy, Y. Chiu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 440–441; g) T. K. Chakraborty, K. A. Hussain, G. V. Reddy, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9179–9190; h) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910–4911.
- [5] a) I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 826–835; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 810–819; b) S. Lehnhoff, M. Goebel, R. M. Karl, R. Klösel, I. Ugi, *ibid.* **1995**, 107, 1208–1211 bzw. **1995**, 34, 1104–1107; c) A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *ibid.* **1996**, 108, 185–187 bzw. **1996**, 35, 173–175; d) A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi, *ibid.* **1995**, 107, 2465–2467 bzw. **1995**, 34, 2238–2239; e) T. Yamada, T. Yanagi, Y. Omote, T. Miyazawa, S. Kuwata, M. Sugiura, K. Matsumoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1640–1641; f) H. Kunz, W. Pfrenkle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 651–652; g) P. A. Tempest, S. D. Brown, R. W. Armstrong, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 689–691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 640–642; h) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2574–2583; i) H. Quast, S. Aldenkortt, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 462–469.
- [6] Synthese eines Aminosäurederivats durch eine Siebenkomponentenreaktion: A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 634–635; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 563–564.
- [7] a) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445–446; b) *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 567–570; c) N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *ibid.* **1993**, 34, 583–586.
- [8] a) R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1693–1701; b) Y. Yamamoto, W. Ito, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1131–1132.
- [9] Weitere Beispiele für Aminosäuresynthesen ausgehend von Glyoxylsäurederivaten: a) P. Münster, W. Steglich, *Synthesis* **1987**, 223–225; b) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5389–5401; c) E. C. Roos, M. C. Lopez, M. A. Brook, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, J. Kamphuis, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3259–3268.
- [10] M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal.* **1995**, 44, 237–273.
- [11] a) H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1540; b) „Amidocarbonylation“: J. F. Knifton in *Applied Homogeneous Catalysis with Metal Complexes* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 159–168; c) P. Magnus, M. Slater, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2829–2832.
- [12] M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1534–1536; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1494–1496.

Die Stellung von Literaturverweisen

Mancher Autor hat schon sich oder uns gefragt, warum wir in der deutschen Ausgabe der *Angewandten Chemie* Hinweise auf Literaturzitate **vor** und in der englischen Ausgabe **hinter** Satzzeichen platzieren. Eine deshalb eingeleitete „Nachforschung“ hat nun ergeben, daß auch in deutschsprachigen Empfehlungen zur Gestaltung wissenschaftlicher Texte der Platzierung hinter dem Satzzeichen der Vorzug gegeben wird.^[1] Aus diesem Grund und um uns und den Autoren das Leben zu erleichtern, werden wir daher ab diesem Jahr auch in der deutschen Ausgabe die Literaturverweise **hinter** die Satzzeichen stellen. Unsere Autoren bitten wir, ab sofort bei eingereichten Manuskripten diese neue Gestaltung bereits zu berücksichtigen.

Vielen Dank

Die Redaktion

[1] *Rechtschreibung der deutschen Sprache und der Fremdwörter* (Duden Band 1), 19. Aufl., Bibliographisches Institut, Mannheim, **1986**, S. 73; H. F. Ebel, C. Bliefert, *Schreiben und Publizieren in den Naturwissenschaften*, 3. Aufl., VCH, Weinheim, **1994**, S. 227, 369.