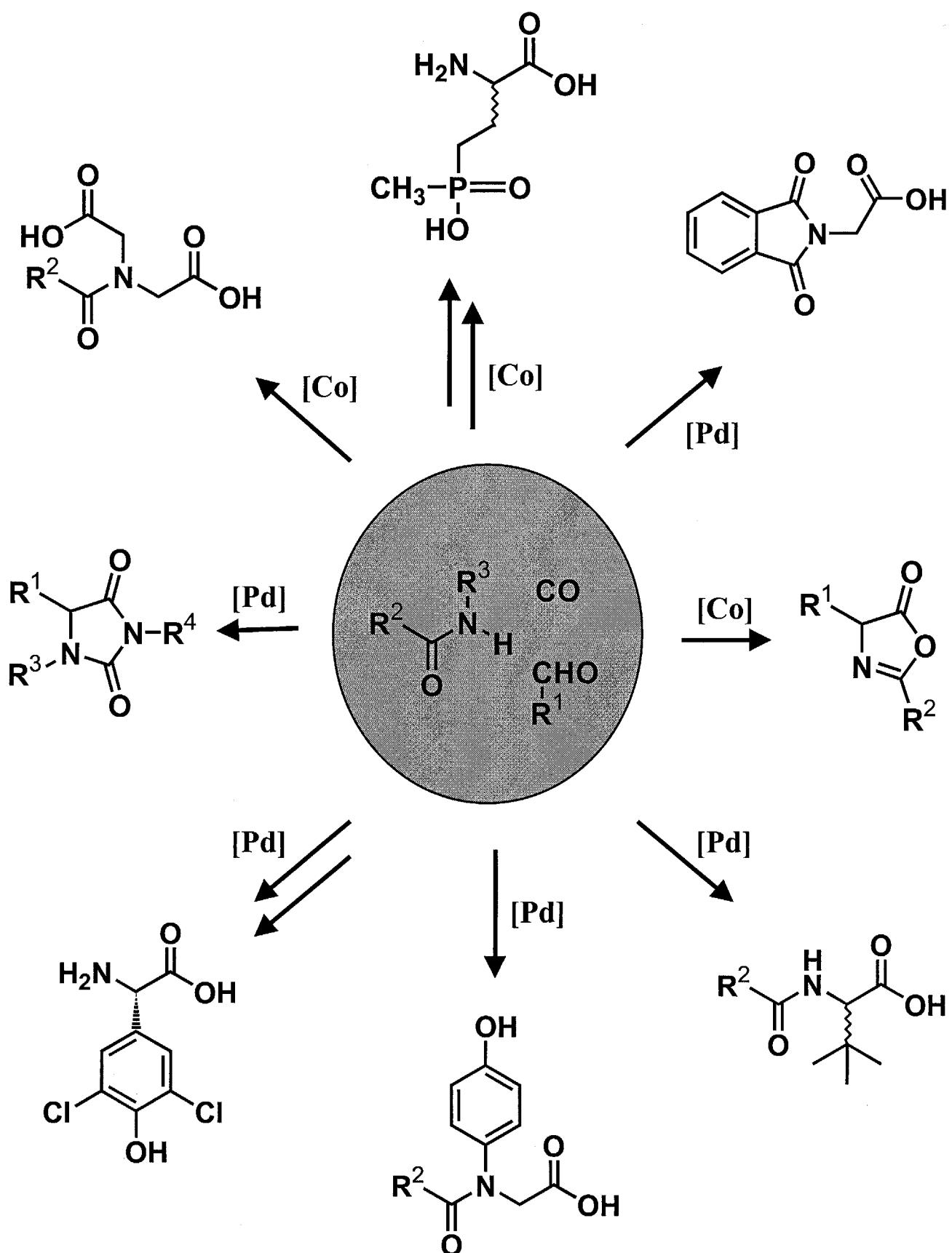


Atomökonomisch zu Aminosäuren durch Amidocarbonylierung



Durch diese cobalt- oder palladiumkatalysierte Dreikomponentenreaktion lassen sich aus Aldehyden, Amiden und Kohlenmonoxid sehr effizient *N*-Acyl- α -aminoäurederivate erhalten

Die Amidocarbonylierung – ein effizienter Weg zu Aminosäurederivaten

Matthias Beller* und Markus Eckert

Dr. Hachiro Wakamatsu zum 70. Geburtstag gewidmet

Atomeffiziente Mehrkomponentenreaktionen, die aus preiswerten Edukten zu interessanten Produkten mit hohem Wertschöpfungspotential führen, sind für die industrielle organische Synthese ökonomisch und ökologisch interessant. α -Aminosäuren gehören zu den wichtigsten Verbindungen der Chemie und Biologie. Abgesehen von ihrer biochemischen Bedeutung sind α -Aminosäuren in zunehmendem Maß auch als Feinchemikalien von Interesse. Eine mögliche Schlüsselreaktion zur Herstellung dieser Verbindungen ist die übergangsmetallkatalysierte Amidocarbonylierung, da sie in einem Schritt ausgehend von Aldehyden,

Amiden und Kohlenmonoxid das α -Aminosäuregerüst aufbaut. Dieser Aufsatz gibt eine aktuelle Übersicht über die übergangsmetallkatalysierte Amidocarbonylierung zur Synthese von α -Aminosäurederivaten. Nach einer historischen Einführung wird eine Einordnung und Zusammenfassung der wesentlichen Merkmale dieser Dreikomponentenreaktion vorgestellt. Darauf folgen zwei Abschnitte zur cobalt- und palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung. Einführend wird bei den verschiedenen Amidocarbonylierungsvarianten jeweils eine Begründung des Mechanismus vorgenommen. Überblicke zu Weiterent-

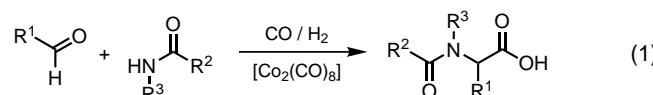
wicklungen der Methode wie Domino-reaktionen mit einem Amidocarbonylierungsschritt und die Erweiterung des Eduktspektrums bilden den Schwerpunkt bei beiden Varianten. Anhand spezieller Anwendungsbeispiele (z.B. der Herstellung von Arylglycinen) wird das Potential der Methode belegt. Schließlich werden Entwicklungsmöglichkeiten für zukünftige übergangsmetallkatalysierte Amidocarbonylierungen aufgezeigt.

Stichwörter: Amidocarbonylierungen

- Aminosäuren • Cobalt • Homogene Katalyse • Palladium

1. Einleitung

Für die industrielle Synthese von racemischen *N*-Acylaminosäuren hat die Amidocarbonylierung aufgrund ihrer Atomökonomie und Anwendungsbreite ein großes Potential. Aus den Edukten Aldehyd, Amid und Kohlenmonoxid wird in Gegenwart von Cobalt- oder Palladiumkatalysatoren in einem Schritt die *N*-Acyl- α -aminocarbonsäure gebildet [Gl. (1)].



[*] Prof. Dr. M. Beller

Institut für Organische Katalyseforschung (IfOK) an der Universität Rostock e.V.

Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)

Fax: (+49) 381-466-9324

E-mail: matthias.beller@ifok.uni-rostock.de

Dr. M. Eckert

Bayer AG, CH-F/KE, Leverkusen (Deutschland)

Damit ist die Amidocarbonylierung die einzige übergangsmetallkatalysierte Mehrkomponentenreaktion, die das Aminosäure-Grundgerüst direkt aus einfachen, kostengünstigen Edukten aufbaut. Sie erfuhr in der Vergangenheit zahlreiche Erweiterungen, vor allem auf dem Gebiet der In-situ-Aldehydgenerierung. Mehrere Übersichtsartikel zur cobaltkatalysierten Amidocarbonylierung sind als Buchbeiträge oder in Zeitschriften im letzten Jahrzehnt erschienen.^[1] Dieser Aufsatz bietet nun neben einer Beschreibung des historischen Kontextes und einem Vergleich mit verwandten Methoden einen Überblick über die neueren Entwicklungen der cobaltkatalysierten und erstmals über die palladiumkatalysierten Amidocarbonylierungen.

Das neu erwachte Interesse an dieser Reaktion spiegelt die Entwicklung wider, dass die C₁-Chemie (hier mit CO), die in der Vergangenheit hauptsächlich in der (homogenkatalysierten) Synthese von Großchemikalien Einzug gehalten hat, nun auch auf dem Gebiet der Fein- und Spezialchemikalien aus ökonomischen und ökologischen Gründen stärkere Beachtung findet.^[2]

Das Strukturmotiv der *N*-Acyl- α -aminocarbonsäuren findet sich in zahlreichen Verbindungen aus den unterschied-

lichsten Anwendungsbereichen. Als Beispiele seien hier die Pharmazeutika Captopril und *N*-Acetylcystein, das Herbizid Flamprop-isopropyl, die anionischen Sarkosinat-Tenside oder auch einfache Dipeptide wie der Süßstoff Aspartam genannt (Abbildung 1).

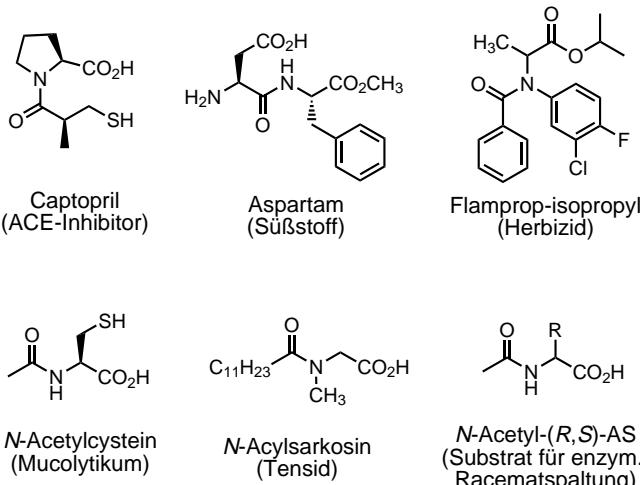


Abbildung 1. Beispiele für die Anwendung von *N*-Acyl- α -aminoäuren.

Zunehmendes Umweltbewusstsein und Kostendruck machen es nötig,^[3] bestehende chemische Verfahren zur Synthese von derartigen *N*-Acylaminoäuren, z. B. die Acylierung der freien Aminoäure nach Schotten/Baumann oder die Kaskade über die Strecker-Reaktion, Hydrolyse und anschließende Acylierung mit Anhydriden, zu überdenken und in Frage zu stellen.^[4]

Racemische *N*-Acylaminoäuren haben große Bedeutung für die Herstellung natürlicher wie auch nichtnatürlicher enantiomerenreiner Aminoäuren. Die Entwicklung chemischer Syntheserouten zu optisch aktiven Aminoäuren bleibt bis heute eine der großen Herausforderungen der Aminoäurechemie, wie zahlreiche Publikationen aus den letzten Jahren belegen.^[5] Hier geht der Trend konsequenterweise von diastereoselektiven Varianten hin zu der Anwendung von asymmetrischen, katalytischen Methoden. Die Zielgröße Enantioselektivität, auf die das Augenmerk in der Vergangenheit gerichtet war, ist hinsichtlich einer industriellen Verwirklichung nur ein Faktor unter vielen, den es zu berücksichtigen gilt. So bleibt die enzymatische Racematspaltung von racemischen *N*-Acetylaminoäuren (z. B. *N*-Acetylvalin oder *N*-Acetymethionin) trotz vieler bekannter asymmetrischer katalytischer Verfahren derzeit immer noch die Methode der Wahl, will man Aminoäuren im großen Maßstab herstellen.

Vor dem Hintergrund eines wachsenden Bedarfs an unterschiedlichen Aminoäuren soll es dieser Aufsatz ermöglichen, das Potential der Amidocarbonylierung durch Nutzung gut zugänglicher Rohstoffquellen und die damit verbundene Wertschöpfung zu beurteilen sowie zukünftige Entwicklungsmöglichkeiten aufzuzeigen.

1.1. Historischer Hintergrund

Anfang der siebziger Jahre wurden zeitgleich aus ganz unterschiedlichen Richtungen kommend zwei Wege zur

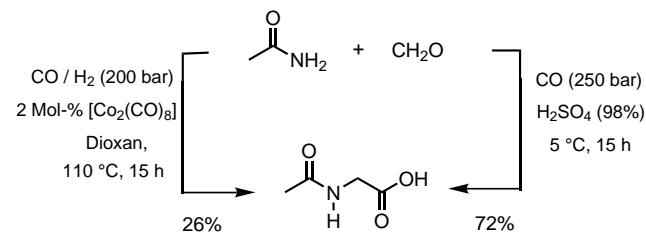
Matthias Beller, geboren 1962 in Gudensberg, studierte von 1982–1987 Chemie an der Universität Göttingen und promovierte 1989 dort bei L. F. Tietze über das Thema „Entwicklung und Anwendung neuer Methoden zur Synthese von Antitumormitteln und antiviralen Wirkstoffen“. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei K. B. Sharpless am MIT Cambridge/USA als Liebig-Stipendiat des Fonds der Chemischen Industrie trat er 1991 in das Hauptlabor der Hoechst AG in Frankfurt ein. 1993 wurde er dort Gruppenleiter und im Jahr darauf Projektleiter des Projekts „Homogene Katalyse“. 1996 folgte er einem Ruf auf eine C3-Professur für Anorganische Chemie an der Technischen Universität München. Seit Juni 1998 ist er Direktor des Instituts für Organische Katalyseforschung an der Universität Rostock e. V. (IfOK) sowie C4-Professor an der Universität Rostock. Er ist Autor von 60 Originalpublikationen sowie Inhaber von etwa 40 Patenten und wurde 1997 mit der Otto-Roelen-Medaille der DECHEMA ausgezeichnet.



M. Beller

Markus Eckert, geboren 1971 in Köln, studierte als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes von 1991–1996 Chemie an der Universität Köln und an der Technischen Universität München. Von 1996 bis 1999 arbeitete er im Arbeitskreis von M. Beller an seiner Dissertation über die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung. Mehrmonatige Forschungsaufenthalte führten ihn an das Chemistry Department, Pharmaceutical Division, Bayer Corp., West Haven, CT, USA und das Institute for Physical and Chemical Research bei Y. Wakatsuki in Wakoshi, Japan. Seit April 1999 arbeitet er bei der Bayer AG in Leverkusen im Bereich Feinchemikalien.

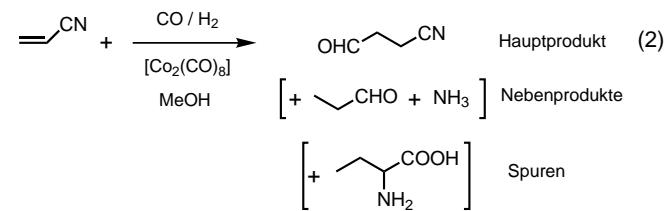
Umsetzung eines Aldehyds und eines Amids mit Kohlenmonoxid zu *N*-Acylaminosäuren entdeckt. Während Wakamatsu et al. bei Ajinomoto die cobaltkatalysierte Amidocarbonylierung erstmals 1970 bei Untersuchungen zum Oxo-Prozess von Acrylnitril entdeckten,^[6] entwickelten Witte und Seeliger 1971 bei Hüls eine entsprechende Koch-Carbonylierung in Schwefelsäure (Schema 1).^[7]



Schema 1. Entdeckung der Amidocarbonylierung.

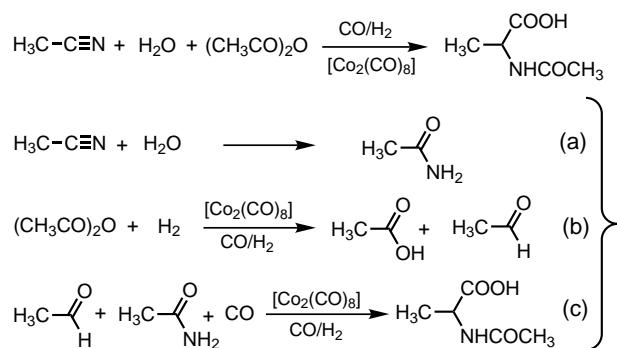
1.1.1. Die Wakamatsu-Reaktion

Die Entwicklung des Oxo-Prozesses von Acrylnitril zu 3-Cyanpropionaldehyd in der Zentralforschung von Ajinomoto bildete maßgeblich den Ausgangspunkt für die Entdeckung der heute bekannten Amidocarbonylierung. Bereits 1962 wurde die Hydroformylierung von Acrylnitril mit Methanol als Lösungsmittel erfolgreich kommerzialisiert.^[8] In näheren Untersuchungen des industriellen Prozesses hinsichtlich der Nebenproduktbildung von Propionaldehyd wurden in stöchiometrischen Umsetzungen von Acrylnitril mit $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ neben Propionaldehyd und Ammoniak auch geringe Mengen (2.5%) α -Aminobuttersäure gefunden [Gl. (2)].



Zunächst nahm man an, es handele sich dabei um eine Einschubreaktion von CO in Acrylnitril, und es lag nahe, die Reaktion von Acetonitril, Synthesegas, Wasser und Acetanhydrid unter Cobaltkatalyse zu untersuchen, allerdings konnte dabei nicht die Bildung von Alanin beobachtet werden. Überraschenderweise gelang dies erst bei einer weiteren Hydrolyse mit Salzsäure, jedoch nur in sehr niedriger Ausbeute. Wakamatsu schloss daraus, dass die Reaktion nicht über eine CO-Insertion in das Nitril, sondern nach der vorgesetzten Nitrilhydrolyse zum Amid (Schema 2a) und der bekannten Acetanhydridreduktion^[9] zu Acetaldehyd und Essigsäure (Schema 2b) – letztlich also in einer Reaktion – von Acetaldehyd, Acetamid und Kohlenmonoxid verlaufen müsste (Schema 2c).

Die Umsetzung von Acetaldehyd und Acetamid unter Synthesegas und unter Cobaltkatalyse führte konsequenterweise zu *N*-Acetylalanin in hoher Ausbeute. Diese Reaktion



Schema 2. Historische Betrachtung der Entdeckung der Amidocarbonylierung.

ist heute unter dem Namen Amidocarbonylierung allgemein bekannt. Wakamatsu et al. berichteten damals in einer Kurzmitteilung,^[6] und erst Pino et al. bestätigten 1979, dass die Reaktion allgemein anwendbar ist und in hohen Ausbeuten zu *N*-Acyl- α -aminosäuren führt.^[10]

1.1.2. Die Amidomethylierung von Kohlenmonoxid

Die Umsetzung von kationischen α -Amidoalkylverbindungen mit nucleophilen Kohlenstoffatomen von Arenen, Olefinen, Acetylenen oder aktiven Methylengruppen ist wohlbekannt. 1971 gelang es Witte und Seeliger bei den Chemischen Werken Hüls Troisdorf GmbH (der heutigen Degussa-Hüls AG) erstmals, das schwache Nucleophil Kohlenmonoxid in derartigen Reaktionen erfolgreich zu verwenden.^[7, 11] In konzentrierter Schwefelsäure wurde das in einer Reaktion aus einem Carbonsäureamid und Paraformaldehyd in situ gebildete *N*-Acyliminiumion mit Kohlenmonoxid (250 bar) unter Kühlung (5°C) zu *N*-Acylglyciderivaten umgesetzt. Als Vorstufen für *N*-Acyliminiumionen eignen sich auch Methyole, Bisamide oder Methoxymethylen-Verbindungen in dieser Reaktion, die als Carbonylierung eines funktionalisierten Carbeniumions in Schwefelsäure zur Carbonsäure prinzipiell auch als Koch-Carbonylierung betrachtet werden kann.^[12] Aufgrund der drastischen Reaktionsbedingungen und der strukturellen Begrenzung auf Glyciderivate fand diese Amidocarbonylierungsvariante bisher keine weiteren Anwendungen.

1.1.3. Die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung

Bei einem Vergleich mit anderen Carbonylierungsreaktionen fällt auf, dass fast zwei Jahrzehnte ausschließlich Cobaltcarbonylkomplexe als Katalysatoren für Amidocarbonylierungen eingesetzt wurden. Erst 1987 fanden Jägers et al. bei der Hoechst AG bei der Suche nach patentfreien Katalysatorsystemen für die Amidocarbonylierung,^[13] dass Palladiumhalogenide als Prækatalysatoren die Reaktion ebenfalls zu katalysieren vermögen. Dabei hätte ein genaues Lesen des ersten Amidocarbonylierungspatents^[6b] diese Entdeckung viel früher ermöglicht! Bereits 1970 wurde gemäß eines Patentbeispiels die allerdings überstöchiometrische Reaktion von Acetaldehyd mit Acetamid und Synthesegas in Gegen-

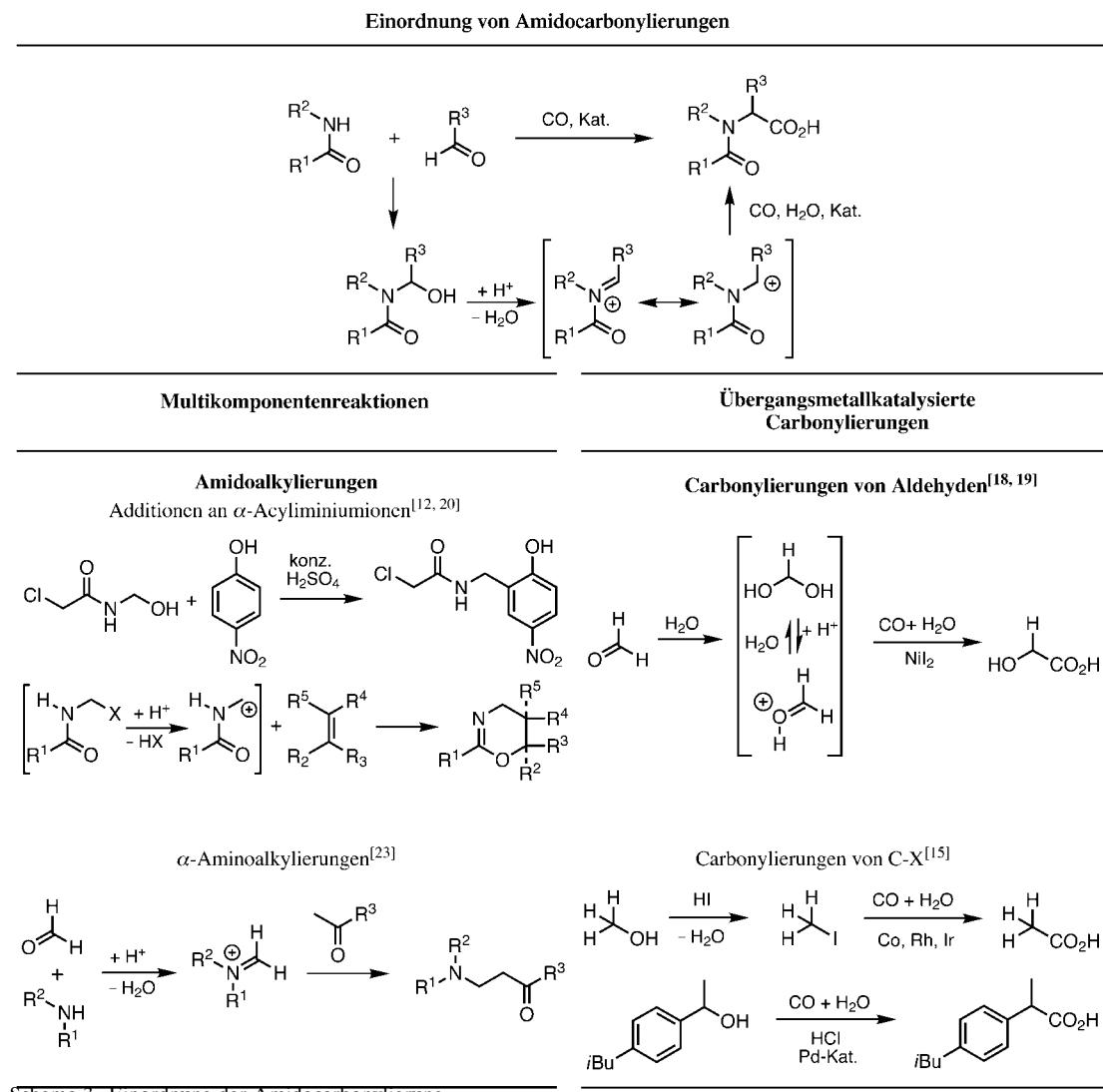
wart von 1.67 Äquivalenten Palladiumdichlorid zu Alanin (2.5% Ausbeute bezogen auf Pd) beschrieben. 1996 gelang es uns durch eine umfassende Untersuchung der Amidocarbonylierung unter Palladiumkatalyse, diesen Ansatz weiter zu entwickeln und in der Synthese von zahlreichen *N*-Acylaminosäurederivaten zu etablieren.^[14]

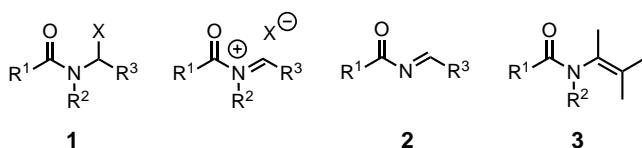
1.2. Mit der Amidocarbonylierung verwandte Reaktionen

Zum besseren Verständnis der Amidocarbonylierungsvarianten, aber auch zukünftiger Entwicklungen ist es nützlich, die zur Amidocarbonylierung mechanistisch verwandten Reaktionen zu betrachten. Basierend auf den vorgelagerten Gleichgewichten stellt sich die Methode als eine Umsetzung eines *N*-Acyliminiumions (oder einer entsprechenden Vorstufe) mit einem Nucleophil, hier Kohlenmonoxid, dar. Damit ist eine Beziehung zu den klassischen α -Amidoalkylierungsverfahren gegeben. Betrachtet man nur den metallkatalysierten Schlüsselschritt, so kann man die Amidocarbonylierung im Bereich der übergangsmetallkatalysierten Carbonylierungen einordnen (Schema 3).

Da es sich bei der Amidocarbonylierung um eine Carbonylierung einer C-X-Verbindung (mit X=OH, OMe, Hal etc.) handelt, lassen sich allgemeine Schlussfolgerungen von der Methanol-Carbonylierung (Monsanto-Prozess)^[16] oder der Benzoesäure-Synthese aus Chlorbenzol ableiten.^[17] Es besteht aber auch eine Verwandtschaft zu übergangsmetallkatalysierten Carbonylierungen von Aldehyden. Beispiele für diese Art von Reaktionen gibt es überraschenderweise wenige. Neben der in Schema 3 erwähnten nickelkatalysierten Carbonylierung von Formaldehyd zu Glycolsäure^[18] ist die palladiumkatalysierte Carbonylierung eines elektronenreichen Benzaldehydderivats zu Phenylessigsäureester interessant.^[19]

Sieht man die Amidocarbonylierung als eine Amidoalkylierung an Kohlenmonoxid an,^[12, 20] so liegt der Schwerpunkt auf der Bildung der elektrophilen Spezies, zu denen Verbindungen der allgemeinen Struktur **1** gehören, wobei X eine Abgangsgruppe darstellt (Abbildung 2).^[11, 20, 21] Handelt es sich bei dem Rest R² um Wasserstoff, so findet häufig eine HX-Eliminierung zum Acylimin **2** statt, aber auch Enamide **3** können als α -Amidoalkylierungsreagens fungieren,^[22] meist nach entsprechender Protonierung am terminalen C-Atom.





X = OH, OR, Hal, NHCOR, NR₂

Abbildung 2. Intermediate in α -Amidoalkylierungen.

Die bekanntesten Nucleophile in solchen α -Amidoalkylierungen sind Arene und Olefine.^[12] Elektronenreiche Arene werden dabei zu Benzylamiden, Alkene in einer Cycloaddition zu Dihydrooxazinen umgesetzt (Schema 3).

Da die reaktiven α -Amidoalkylspezies generell *in situ* aus Aldehyd und Amid gebildet werden, zählt die Amidocarbonylierung zu den Dreikomponentenreaktionen (3-CR).^[23] Ähnliche Mehrkomponentenreaktionen sind so bekannte Reaktionen wie die Mannich- und Biginelli-Reaktion, aber auch die Strecker- oder Asinger-Reaktion. Allen gemeinsam ist die Reaktion einer vorher gebildeten α -Aminoalkylspezies mit einem Nucleophil. In diesem Zusammenhang kann die cobaltkatalysierte Amidocarbonylierung mit gewisser Berechtigung „Wakamatsu-Dreikomponentenreaktion“ (W-3-CR) genannt werden.

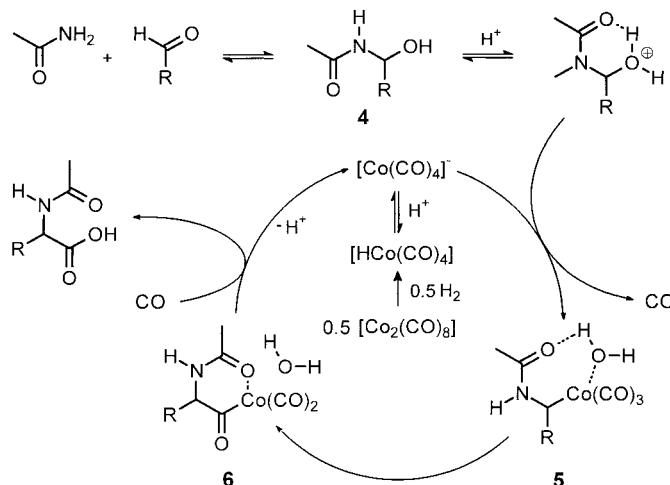
Diese unterschiedliche Einordnung der Amidocarbonylierung einmal als Mehrkomponentenreaktion und einmal als Carbonylierungsreaktion fügt sich wieder zu einem Ganzen zusammen, wenn man die übliche mechanistische Einteilung zugrunde legt, dass für den Erfolg einer solchen Reaktion auf die vorgelagerten Gleichgewichte ein irreversibler Endschritt folgen muss, was im Fall der Amidocarbonylierung der (meist übergangsmetallkatalysierte) Carbonylierungsschritt ist.

2. Die cobaltkatalysierte Amidocarbonylierung

Die cobaltkatalysierte Amidocarbonylierung wird im Allgemeinen bei 70–160 °C und Synthesegasdrücken von 50–200 bar in Lösungsmitteln wie Dioxan, THF, 1,2-Dimethoxyethan (DME), Ethylacetat oder auch Aceton oder Benzol durchgeführt. Als Katalysatorvorstufe dient vor allem Dicobaltoctacarbonyl [Co₂(CO)₈] in Mengen von 1–5 Mol-%. Das CO/H₂-Verhältnis variiert zwischen 1:1 und 4:1, die Edukt-Konzentration der Lösungen beträgt meist 0.1–3 mol L⁻¹, wobei das Amid gelegentlich im Überschuss zum Einsatz kommt.

2.1. Mechanismus der cobaltkatalysierten Amidocarbonylierung

Im ersten Schritt der Amidocarbonylierung findet eine nucleophile Addition des Carbonsäureamids an den Aldehyd zu einem *N*- α -Hydroxyalkylamid **4** statt,^[10, 24] das mit einem weiteren Amidmolekül in einer Gleichgewichtsreaktion zum Bisamid reagieren kann sowie je nach Substitutionsmuster HX (X = OH, NRCOR) eliminiert und das entsprechende *N*-Acylimin oder *N*-Acylanmin bildet (Schema 4).^[23–25]



Schema 4. Postulierter Mechanismus der cobaltkatalysierten Amidocarbonylierung.

Für den cobaltkatalysierten Carbonylierungsschritt wird angenommen, dass die aktive Katalysatorspezies, das Tetra-carbonylcobaltat [Co(CO)₄]⁻, in einer nucleophilen Substitution mit dem protonierten *N*-Hydroxyalkylamid den entsprechenden Cobaltalkylkomplex **5** bildet. Das entstehende Wasser verbleibt möglicherweise in der Ligandensphäre des Cobaltkatalysators.^[26] Die eigentliche Generierung des Cobaltatanions aus [Co₂(CO)₈] kann auf verschiedene Weise geschehen, z. B. a) in einer Reduktion mit Wasserstoff, wobei *in situ* [HCo(CO)₄], eine starke Säure, gebildet wird, oder b) in Abwesenheit von Wasserstoff durch eine Disproportionierung mit einer Base (Amid) zu [CoB₆][Co(CO)₄]₂,^[27] wobei für die Protonierung dann jedoch der Zusatz einer Säure, z. B. Schwefelsäure, nötig wird.

Durch CO-Insertion geht der Cobaltalkylkomplex **5** in den Cobaltacylkomplex **6** über. Dieser kann intramolekular über einen nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffatoms der Amidgruppe auf die Acylcobaltbindung zum Oxazolonsalz geöffnet werden^[28] oder intermolekular durch den nucleophilen Angriff von Wasser auf die Acylbindung unter Bildung der Carbonsäure.^[26] In beiden Fällen wird die aktive Katalysatorspezies [Co(CO)₄]⁻ bzw. [HCo(CO)₄] zurück erhalten und steht für den nächsten Zyklus zur Verfügung.

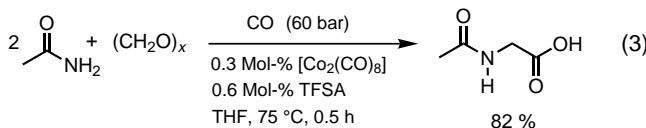
2.2. Methodische Entwicklungen der cobaltkatalysierten Amidocarbonylierung

Der Schwerpunkt der Untersuchungen, die Amidocarbonylierung im Bereich der organischen Synthese zu etablieren, lag bis dato zweifellos in der Erschließung neuer Ausgangsverbindungen über die *In-situ*-Herstellung der Aldehydkomponente. So ist es heute möglich, neben Aldehyden auch Olefine, Acetale, Epoxide und Allylalkohole sowie Alkohole und Benzylchloride in Amidocarbonylierungen als Edukte mit Amiden und CO zu *N*-Acylaminosäuren umzusetzen.

2.2.1. Aldehyde

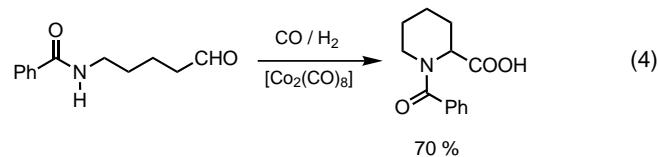
Aldehyde sind die wichtigsten Ausgangsverbindungen für die Amidocarbonylierung. Zahlreiche Aldehyde wurden erfolgreich in der Amidocarbonylierung zur Synthese von natürlichen und nichtnatürlichen Aminosäurederivaten eingesetzt. Allerdings lassen sich mit Cobaltkatalysatoren nur solche Aldehyde umsetzen, die mindestens ein α -Wasserstoffatom tragen, sowie Formaldehyd. Bei letzterem sind auch Diamidocarbonylierungen bekannt, die z.B. aus einem primären Carbonsäureamid mit zwei Äquivalenten Formaldehyd zu *N*-Acyliminodiessigsäuren führen.^[29] Derartige Reaktionen haben ein gewisses industrielles Potential für die Herstellung von Glufosinat-Zwischenprodukten. Lediglich mit Formaldehyd lassen sich auch cyclische Amide wie 2-Pyrrolidinon in moderater Ausbeute amidocarbonylieren.^[30]

Um Amidocarbonylierungen unter mildereren Bedingungen und mit höheren Selektivitäten durchzuführen, wurden Liganden variiert, Säurekatalysatoren eingesetzt und eine zweistufige Reaktionsführung entwickelt. Lin et al. untersuchten den Einfluss von unterschiedlichen Liganden bei der Synthese von *N*-Acetylglycin. Dabei wurde gezeigt, dass basische Liganden wie PBu_3 die Amidocarbonylierung unter einem geringeren Druck (55 bar) ermöglichen. Liganden wie Ph_2SO oder Succinonitril halten den Katalysator in Lösung, wodurch die Selektivität der Reaktion sowie die Rückgewinnung des Cobaltkatalysators verbessert werden konnten.^[31] So konnte in Gegenwart von Succinonitril die Ausbeute an *N*-Acetylglycin von 63 auf 78 % und die Cobalt-Rückgewinnung von <10 auf 80 % gesteigert werden. Eine erfolgreiche Reaktionsführung bei geringerer Temperatur ($60\text{--}90^\circ\text{C}$) und höherer Reaktionsgeschwindigkeit erlaubt der Zusatz einer starken Säure ($\text{p}K_a < 3$) als Cokatalysator. Zudem gelang es Drent et al., unter diesen Bedingungen die Amidocarbonylierung nur mit Kohlenmonoxid anstelle von Synthesegasen durchzuführen [Gl. (3); TFSA = Trifluormethansulfonsäure].^[32]

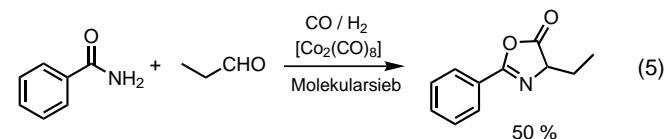


Für die Umsetzung von Paraformaldehyd mit *N*-Methylamiden wurde bei der Hoechst AG 1994 ein zweistufiger Prozess entwickelt, der die Reaktion unter sehr milden Bedingungen erlaubt. In der ersten Stufe wird unter Säurekatalyse (80°C) das Methylol gebildet, das im zweiten Schritt bei $50\text{--}70^\circ\text{C}$ und $10\text{--}50$ bar CO unter Cobaltkatalyse zum Glycinderivat carbonyliert wird (siehe Schema 9).^[33] Der Erfolg dieser Reaktionsführung wird damit erklärt, dass der erste Schritt der Methylolbildung eine höhere Aktivierungsenergie benötigt als der Carbonylierungsschritt und der Cobaltkatalysator unter den acidischen Bedingungen bei niedrigeren Reaktionstemperaturen wesentlich stabiler ist.^[1b] Zudem führt die Carbonylierung bei den niedrigeren Temperaturen zu einer wesentlich selektiveren Umsetzung, sodass die Ausbeute an industriell interessanten Fettsäuresarkonatisaten von 87^[31] auf 98 % steigt.

Die Synthesen von ^{13}C -markierten *N*-Acylaminosäuren^[34] und die intramolekularen Amidocarbonylierungen von Aldehyden zeigen die präparative Nützlichkeit der Reaktion. *N*-Benzoylpipecolinsäure konnte so beispielsweise in 70 % Ausbeute aus dem Aldehyd erhalten werden [Gl. (4)].^[28]



Eine andere Variante, die hier noch Erwähnung finden soll, ist die Amidocarbonylierung von Aldehyden unter Anwesenheit von wasserentziehenden Mitteln wie Molekularsieben. Hierdurch lassen sich Oxazolone in mäßiger Ausbeute direkt gewinnen, wie Izawa et al. mit der Herstellung von 2-Phenyl-5-ethyloxazolon zeigen konnten [Gl. (5)].^[28]

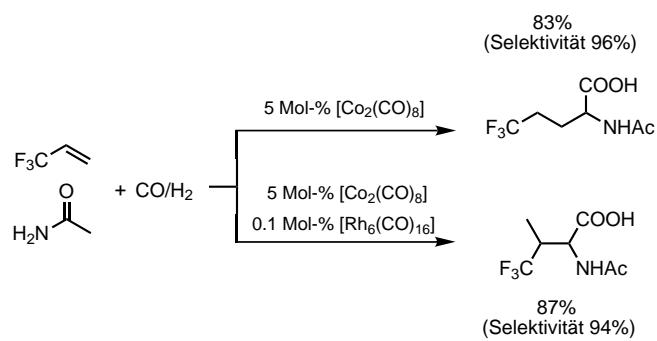


2.2.2. Olefine

Olefine sind als Rohstoff zumeist günstig und in großer Variationsbreite kommerziell erhältlich, sodass der Kombination aus Hydroformylierung und Amidocarbonylierung unter den Verfahren der In-situ-Aldehydherstellung die größte Bedeutung zukommt. Der Hydroformylierungsschritt kann dabei durch Cobaltcarbonyl-, Rhodiumcarbonyl- oder bimetallische Cobalt-Rhodium-Komplexe katalysiert werden.

Zwar schlügen Wakamatsu et al. den Einsatz von Olefinen bereits 1974 vor,^[35] doch waren es Stern et al., die diese Dominoreaktion erstmals beschrieben.^[36] Aus Dodecen und Acetamid wurde 2-(Acetylamino)tetradecansäure im Über-100-g-Maßstab in 73 % Ausbeute erhalten (Bedingungen: 672 g Dodecen, 256 g Acetamid, 1.6 L Dioxan, 1.05 g $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, 10 g Co(OAc)_2 , 100 bar CO/H_2 (1:1), 100°C , 5 h). Der Frage der *n/iso*-Regioselektivität gingen Ojima et al. in Untersuchungen der Amidocarbonylierung von Trifluorpropen nach, in denen sie *N*-Acetyltrifluornorvalin in Gegenwart von 5 Mol-% $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ synthetisierten (Ausbeute 83 %, Selektivität 96 %).^[37] Allein durch die Zugabe von 0.1 Mol-% $[\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}]$ zum Cobaltkatalysatorsystem wurde eine Selektivitätsumkehr zu *N*-Acetyltrifluorvalin (Ausbeute 87 %, Selektivität 94 %) erreicht, was zeigt, dass die Festlegung der Regioselektivität im Hydroformylierungsschritt erfolgt (Schema 5). IR-Untersuchungen der Reaktion ergaben, dass der bimetallische Komplex $[\text{CoRh}(\text{CO})_7]$ die aktive Katalysatorspezies ist.^[38]

Den positiven Einfluss von chelatisierenden Phosphanen als Liganden auf die Ausbeute in der Domino-Hydroformylierung/Amidocarbonylierung konnten Lin und Knifton bei der Umsetzung von Tetradecen demonstrieren. Durch den



Schema 5. Einfluss von Rhodiumcarbonylkomplexen auf die Amidocarbonylierung von 3,3,3-Trifluorpropen.

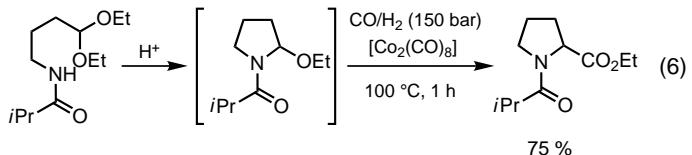
Zusatz von 1 Mol-% 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (dppp) zu 2 Mol-% $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ gelang eine Erhöhung der Ausbeute an *N*-Acetyl- α -aminohexadecansäure von 68 auf 95%.^[31]

Die Verwendung funktionalisierter Olefine führt in vielen Fällen zu interessanten *N*-Acylaminosäurederivaten (Tabelle 1); neben den proteinogenen Aminosäuren Lysin, Glutaminsäure und Prolin sind so auch cyan-, polyoxyethylen- und *O*-acetyl-funktionalisierte Derivate über die Amidocarbonylierung zugänglich. Mit terminalen Diolefinen lassen sich auch diamidocarbonylierte Produkte in moderater Ausbeute synthetisieren.^[31]

2.2.3. Acetale, Epoxide und Allylalkohole

Acetale als einfach geschützte Aldehydäquivalente werden entweder unter den Reaktionsbedingungen *in situ* hydrolysiert und reagieren so analog zu den Aldehyden, oder sie führen unter Wasserausschluss zu den entsprechenden *N*-Acylaminosäureestern.^[41] Mechanistisch verläuft diese Va-

riante der Amidocarbonylierung über *N*-Acyl- α -alkoxyamine. Der Einsatz von Acetalen ist vor allem dann von Vorteil, wenn weitere funktionelle Gruppen im Edukt eine Schutzgruppe erforderlich machen, z.B. bei intramolekularen Amidocarbonylierungen, oder der entsprechende Ester gewünschtes Produkt ist (oft entstehen dabei jedoch auch gewisse Mengen an der freien Säure) [Gl. (6)].^[28]



Die In-situ-Generierung des Aldehyds kann durch eine vorgelagerte Umlagerungsreaktion erreicht werden, wie dies bei der Verwendung von Epoxiden und Allylalkoholen der Fall ist. Epoxide wie Styroloxid oder Propenoxid lassen sich unter Lewis-saurer Katalyse in Aldehyde umlagern und anschließend amidocarbonylieren, wie Ojima et al. mit $[\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4]$ oder $[\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3]$ als Cokatalysatoren erfolgreich zeigten konnten (siehe auch Phenylalanin-Synthese; Abschnitt 2.3).^[37] Für die In-situ-Isomerisierung von Allylalkoholen zu Enolen, die dann zum Aldehyd tautomerisieren, stellten sich Übergangsmetallkomplexe wie $[\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ und $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ als geeignet heraus [Gl. (7)].^[42]

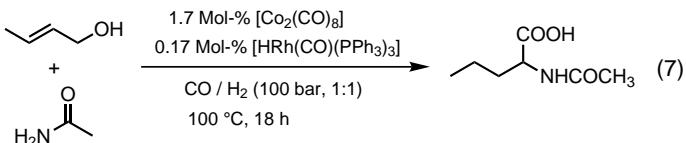


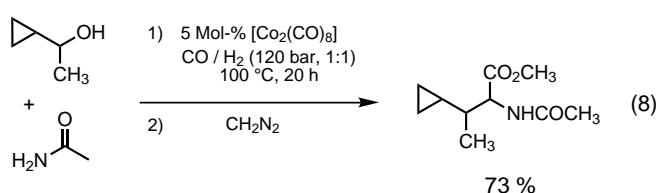
Tabelle 1. Die Amidocarbonylierung von funktionalisierten Olefinen.

Nr.	funktionalisiertes Olefin	Hauptprodukt	Ausb.	Anwendung
1	PhtN-	PhtN-	76 %	Lysin ^[39]
2	NC-	 	n.b.	Glutaminsäure ^[28]
3	EtO ₂ C-	EtO ₂ C-	85 %	Glutamat-Vorstufe ^[40]
4	NC-	NC-	85 %	Polyamid ^[31a]
5	H(OCH ₂ CH ₂) _x O-	H(OCH ₂ CH ₂) _x O-	n.b.	Tensid ^[31a]
6	AcO-	AcO-	85 %	Polyamidester ^[31a]

2.2.4. Alkohole und Benzylchloride als Substrate für die Amidocarbonylierung

Alkohole, die stabile Carbeniumionen bilden, lassen sich unter Oxo-Bedingungen zum korrespondierenden Aldehyd hydrocarbonylieren und anschließend amidocarbonylieren. Yukawa et al. demonstrierten die Herstellung von *N*-Acetyl-*O*-methyltyrosin in 50 % Ausbeute ausgehend von 4-Methoxybenzylalkohol.^[43] Ebenso wurde 1-Cyclopropylethanol über eine Carbonylierung/Amidocarbonylierung zu *N*-Acetyl-3-cyclopropylalanin umgesetzt [Gl. (8)].^[44]

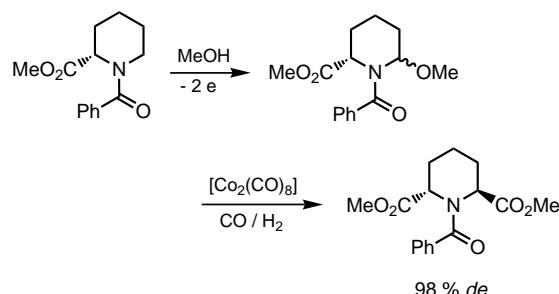
Bei einer neuen Variante der Amidocarbonylierung nutzt man Benzylchlorid als Edukt und erhält so *N*-Acetylphenylalanin über eine Domino-Hydrocarbonylierung/Amidocarbonylierung. Durch geschickte Wahl der einzelnen Reaktionsparameter gelang es de Vries et al., gute Ausbeuten (bis zu 79%) an *N*-Acylarylalaninen zu erzielen, obschon dafür hohe Katalysatorkonzentrationen (12.5 Mol-%



$[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$], hohe Drücke (275 bar) und der Zusatz von NaHCO_3 erforderlich sind.^[45] Kritische Größe sind dabei vor allem die im ersten Reaktionsschritt entstehenden Chloridionen, die den Katalysator deaktivieren.

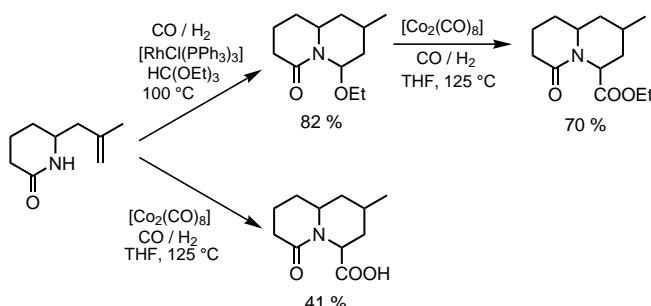
2.2.5. Carbonylierung von N - α -Alkoxyamiden

N - α -Alkoxyamide sind Intermediate bei der Amidocarbonylierung von Acetalen, die isoliert oder separat synthetisiert werden können. Sie lassen sich in guter Ausbeute zu einer Vielzahl von interessanten N -Acylaminosäuren carbonylieren. Mit der zweistufigen Synthese aus anodischer Oxidation von cyclischen Amiden zu α -Methoxyamiden und anschließender cobaltkatalysierter Carbonylierung wurden von Izawa verschiedene N -Acylaminosäuremethylester in guten Ausbeuten hergestellt.^[28] Besonders interessant ist die hohe Diastereoselektivität, die bei der Synthese von *trans*-Piperidin-2,6-dicarbonsäuredimethylester aus optisch aktiver Pipocolinsäure auf diesem Wege beobachtet wurde (Schema 6). Diese Reaktion ist die bis dato einzige Amidocarbonylierung, die mit hoher Diastereoselektivität verläuft.



Schema 6. Synthese von *trans*-Piperidin-2,6-dicarbonsäure.

Ojima et al. stellten für mechanistische Untersuchungen bicyclische N - α -Ethoxyamide über eine rhodiumkatalysierte Hydroformylierung in Gegenwart von Orthoameisensäuretriethylester her, die sie cobaltkatalysiert teils in guten, teils in mäßigen Ausbeuten zu den entsprechenden Ethylestern carbonylieren konnten (Schema 7).^[26] Auf direktem Wege in



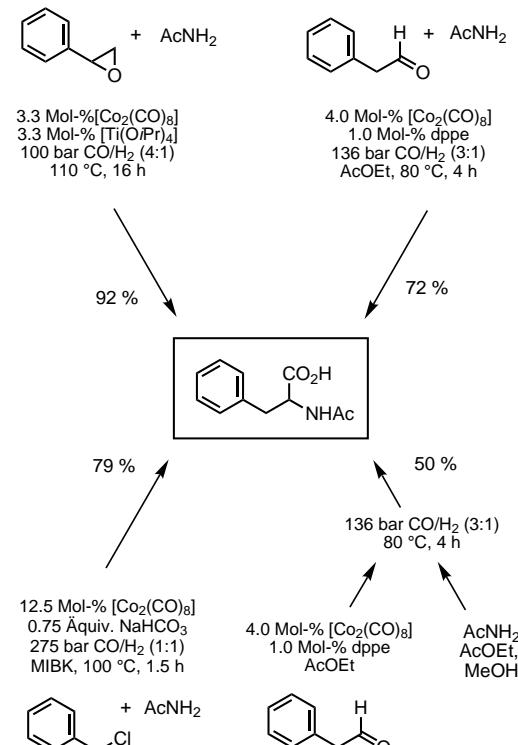
Schema 7. Synthese von Chinolizidinderivaten.

einer cobaltkatalysierten Domino-Hydroformylierung/Amidocarbonylierung konnten die entsprechenden Carbonsäuren ebenfalls erhalten werden.

2.3. Präparative Anwendungen der cobaltkatalysierten Amidocarbonylierung

2.3.1. *N*-Acetyl-D,L-phenylalanin

N-Acetyl-D,L-phenylalanin ist eine Vorstufe für L-Phenylalanin, das Schlüsselintermediat in der Synthese von Aspartam (L-Aspartyl-L-phenylalaninmethylester), einem von Ajinomoto und Searle entwickelten Süßstoff mit 140 mal stärkerer Süßkraft als Saccharose.^[46] Zurzeit wird L-Phenylalanin durch Tyrosin-Fermentation produziert. In einem von der Holland Sweetener Company entwickelten enzymatischen Aspartam-Prozess kann jedoch auch D,L-Phenylalanin als Edukt verwendet werden, das chemisch günstig produziert werden kann.^[47] Für die Amidocarbonylierung als alternative chemische Syntheseroute wurden deshalb in jüngerer Vergangenheit Verfahren ausgehend von Phenylacetaldehyd, Benzylchlorid und Styroloxid vorgeschlagen. In der Lewis-Säure-katalysierten Umlagerung von Styrolepoxyd zu Phenylacetaldehyd mit anschließender Amidocarbonylierung lässt sich das Produkt in 92 % Ausbeute erhalten.^[37] Die Verwendung von Benzylchlorid in einer Domino-Hydrocarbonylierung/Amidocarbonylierung führte nach der Optimierung der Bedingungen, durch den Zusatz von NaHCO_3 , zu immerhin 79 % *N*-Acetylphenylalanin, bei allerdings hoher Katalysatormenge und hohem Druck (Schema 8).^[45]



Schema 8. Cobaltkatalysierte Amidocarbonylierungen zu *N*-Acetyl-D,L-phenylalanin. dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, MIBK = Methylisobutylketon.

Bei Untersuchungen zur Entwicklung eines Batch- bzw. kontinuierlichen Prozesses auf Basis von Phenylacetaldehyd stand die Frage im Vordergrund, den Cobaltkatalysator in Lösung zu halten. Dabei stellte sich dppe als Ligand der Wahl heraus, und es konnten so Ausbeuten von 50–72 % realisiert werden.^[49] Vergleicht man die verschiedenen Amidocarbonylierungsansätze zur Herstellung von Phenylalanin unter ökonomischen Gesichtspunkten, so wird deutlich, dass lediglich Verfahren, die von Benzylchlorid (ca. 1.5 DM pro kg) oder Styroleoxid (>5 DM pro kg) ausgehen, eine Realisierungschance haben. Phenylacetaldehyd ist als Edukt mit einem Preis von 28 DM pro kg deutlich zu teuer, um industriell eingesetzt zu werden. Aufgrund des geringeren Anfalls von Nebenprodukten ist Stryroleoxid als Edukt gegenüber Benzylchlorid zu bevorzugen. Nachteile der ausgearbeiteten cobaltkatalysierten Verfahren sind derzeit noch die zu geringen Katalysatorproduktivitäten und die Raum-Zeit-Ausbeuten. Diese Probleme müssen für eine technische Synthese durch weitere Verfahrensverbesserungen beseitigt werden.

2.3.2. Sarkonisate

Die langketigen *N*-Acyl-Derivate von Sarkosin (*N*-Methylglycin) gehören zur Gruppe der anionischen Tenside und werden aufgrund ihrer geringen Härteempfindlichkeit und guten dermatologischen Verträglichkeit als Bestandteile von Tensiden, Seifen und Emulgatoren eingesetzt.^[46] Industriell werden Sarkonisate bisher über die Schotten-Baumann-Reaktion eines Fettsäurechlorids mit dem Natriumsalz von

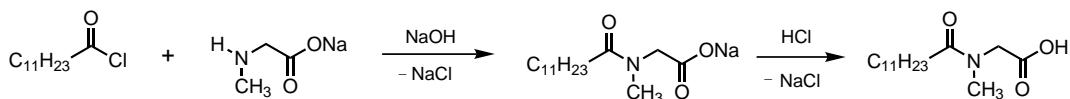
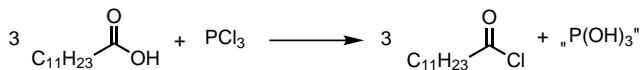
Sarkosin im Maßstab von >10000 t pro Jahr weltweit hergestellt.^[4]

Obwohl sekundäre Amide bei der Amidocarbonylierung generell zu schlechteren Ergebnissen führen, gelang es in verschiedenen Verfahren, Sarkonisate aus der Umsetzung eines *N*-Methylfettsäureamids mit Paraformaldehyd erfolgreich über die Amidocarbonylierung herzustellen. Lin und Knifton konnten *N*-Methyllauroylglycin unter drastischen Reaktionsbedingungen (200 bar CO/H₂ (3:1), 120 °C mit 3 Mol-% [Co₂(CO)₈], 2 h) in 87 % Ausbeute erhalten.^[31e] Wie bereits erwähnt, entwickelte die Hoechst AG zur Synthese unterschiedlicher *N*-Acylsarkosine ein verbessertes zweistufiges Verfahren (Schema 9), mit welchem unter sehr milden Bedingungen Ausbeuten von über 98 % an Zielprodukt erreicht werden (siehe Abschnitt 2.2.1).^[33] Insbesondere wurde dabei auch ein Verfahren zur Wiedergewinnung der eingesetzten Cobaltcarbonylkatalysatoren entwickelt. Hierbei wird das wasserlösliche Cobalsalz als Cobalthydroxid gefällt und dann mit *N*-Acylsarkosin zu einer cobalthaltigen Schmelze umgesetzt. Aus dieser wird in Lösung mit Synthesegas (120 bar) bei 90 °C wieder der Cobaltcarbonylkatalysator generiert, der dann wieder eingesetzt wird.^[33b] Das hier skizzierte Verfahren konnte erfolgreich vom 1-L-Maßstab bis zum 250-L-Maßstab umgesetzt werden. Dabei wurden Sarkonisate in einer Pilotanlage im Tonnen-Maßstab hergestellt.

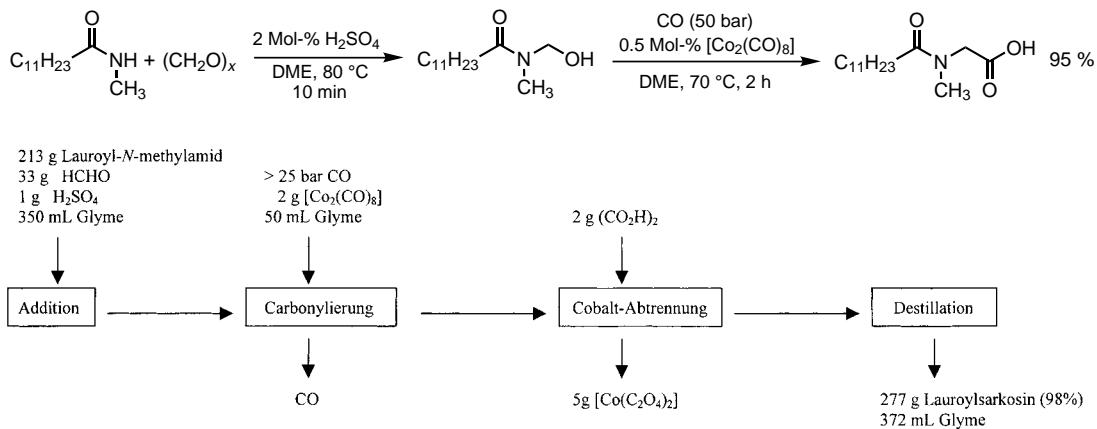
2.3.3. Glufosinat

Glufosinat (Schema 10) hat als natürlich vorkommende Hydroxyphosphorylaminosäure herbizide und antibiotische

a) klassisch:

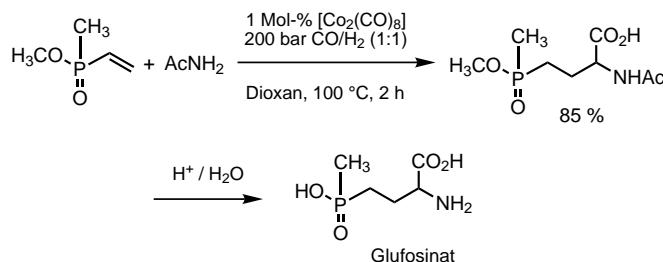


b) über Amidocarbonylierung:



Schema 9. Zweistufige Amidocarbonylierung zur Synthese von *N*-Acylsarkosinen. DME = 1,2-Dimethoxyethan.

Aktivität und wird als nichtselektives Herbizid unter dem Namen BASTA vertrieben. Aufgrund der Herstellung genetchnologisch veränderter, BASTA-resistenter Kulturpflanzen wird in den nächsten Jahren mit einem überdurchschnittlichen Produktwachstum gerechnet. Damit einhergehend sind neue effiziente Synthesemethoden für Glufosinat von großem Interesse. Für die Herstellung von BASTA mittels Amidocarbonylierung sind Synthesen ausgehend von entsprechenden Olefinen, Aldehyden oder Acetalen der Methylphosphinate bekannt. Jägers et al. (Hoechst AG) gelang die Umsetzung von 3-[Butoxy(methyl)phosphoryl]propylaldehyddiethylacetal (1.8 Mol-% $[Co_2(CO)_8]$, 120 bar CO/H₂ (1:1), 120 °C, 1 h) zur N-Acetylaminosäure in 79 % Ausbeute.^[50] Glufosinat lässt sich ebenfalls durch Domino-Hydroformylierung/Amidocarbonylierung mit anschließender Hydrolyse in über 80 % Gesamtausbeute aus den einfach zugänglichen Methylvinylphosphinaten erhalten (Schema 10).^[51]



Schema 10. Glufosinat-Synthese über die Amidocarbonylierung.

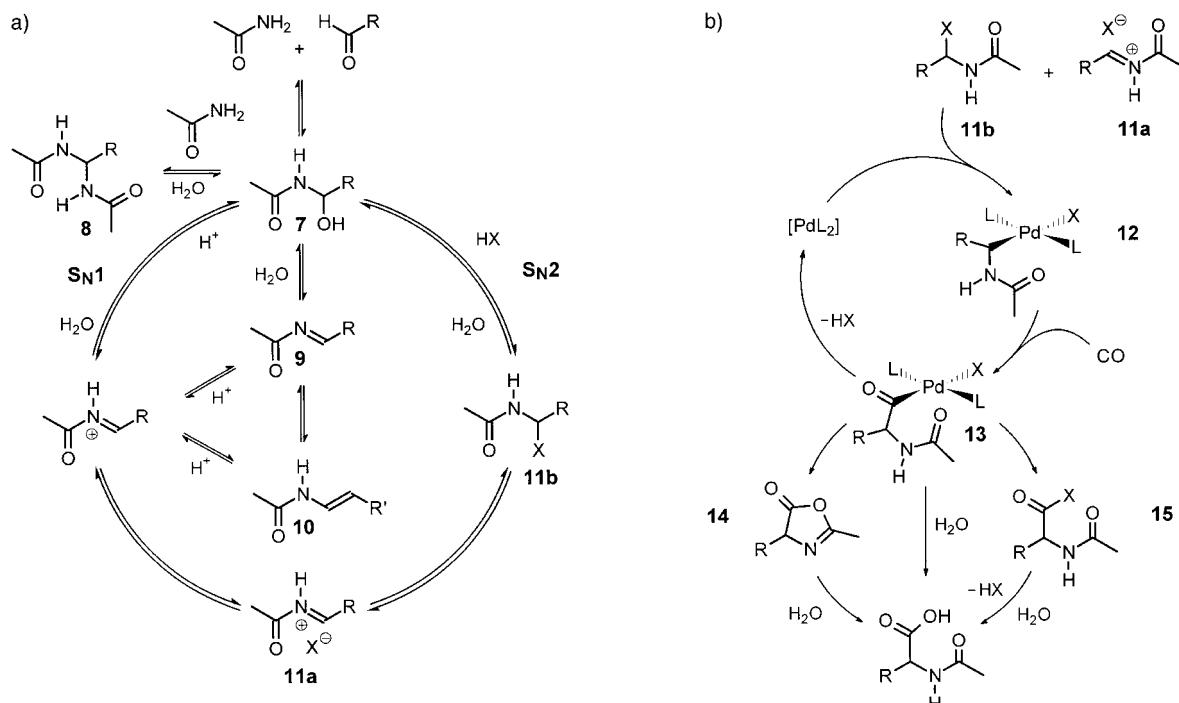
Trotz der zahlreichen präparativ interessanten Anwendungsmöglichkeiten, die Amidocarbonylierung in der Produktion von N-Acylaminosäuren einzusetzen, wurde bisher nach unserem Wissen lediglich die Sarkonisatherstellung im Pilotmaßstab realisiert. Dies ist zum einen auf die unzureichende katalytische Aktivität (TON (Katalysatorumsatzzahl, turnover number) < 100) der Cobaltkatalysatoren sowie auf die in den meisten Fällen zu hohen Drücke (100–200 bar) zurückzuführen, die eine Umsetzung ökonomisch unattraktiv werden lassen. Aus ökologischer Sicht ist jedoch die Realisierung bzw. eine Umstellung der Strecker-Synthese mit nachfolgender Schotten-Baumann-Acylierung für verschiedene N-Acylaminosäuren auf die Amidocarbonylierung als atomökonomisches Verfahren (theoretisch 100 %) erstrebenswert. Prinzipiell sind zwei Wege in der weiteren Verbesserung und Erforschung der Amidocarbonylierung und damit für eine bessere Nutzung des großen Potentials dieser Methode in Zukunft absehbar. Zum einen hat gerade die Entwicklung des zweistufigen N-Acylsarkosinverfahrens verdeutlicht, dass der Raum für die weitere Optimierung der cobaltkatalysierten Route noch lange nicht ausgeschöpft ist. Zum anderen ist die Suche nach alternativen Katalysatorsystemen bisher stark vernachlässigt worden, sodass die Entwicklung neuer Übergangsmetallkatalysatorsysteme für die Amidocarbonylierung neue Wege für weitere präparative Anwendungen aufzeigen wird.

3. Die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung

Bei der Amidocarbonylierung in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren werden verglichen mit der cobaltkatalysierten Variante standardmäßig milder Reaktionsbedingungen verwendet. So wird bei Temperaturen von 70–130 °C und Kohlenmonoxiddrücken von 10–60 bar gearbeitet. Als essentiell hat sich die Anwesenheit von Halogenidionen als Cokatalysatoren herausgestellt; typischerweise werden 10–35 Mol-% LiBr oder nBu_4NBr verwendet. Ein synergistischer Effekt, der mit der Verdopplung der Geschwindigkeit ohne Selektivitätsverlust einhergeht, wird durch den Zusatz einer katalytischen Menge einer starken Säure erreicht, z.B. 1 Mol-% H_2SO_4 . Unter verschiedenen dipolar-aprotischen Lösungsmitteln hat sich N-Methylpyrrolidon (NMP) als besonders geeignet erwiesen. DMF, DMAc oder Acetonitril können aber ebenso als Solvens verwendet werden. Als Katalysatorvorstufen können sowohl Palladium(0)- (z.B. $[Pd_2(dba)_3]$, $[Pd(PPh_3)_4]$) als auch Palladium(II)-Verbindungen (z.B. $PdBr_2$, $Pd(OAc)_2$) eingesetzt werden. Unter optimierten Bedingungen lassen sich so mit der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung bei der Synthese von N-Acylleucin Katalysatorumsatzzahlen von 60000 (TOF (turnover frequency) > 1000 h⁻¹) erreichen. Damit haben Palladiumkatalysatoren um einen Faktor 10–100 höhere Aktivität als die Cobaltsysteme.^[14, 52]

3.1. Mechanismus der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung

Für eine mechanistische Diskussion der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung ist es hilfreich, die in Abschnitt 1.2 dargestellte Einordnung der Amidocarbonylierung in Mehrkomponentenreaktion und übergangsmetallkatalysierte Carbonylierung (Schema 3) hier zugrunde zu legen. Die vorgelagerten Gleichgewichte zwischen den Edukten und Intermediaten unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen der cobaltkatalysierten Amidocarbonylierung. Jedoch treten hier entscheidende zusätzliche Intermediate auf, die durch die Beteiligung der Halogenidionen zustande kommen (Schema 11a). Nach dem Initialschritt, der Bildung eines α -Hydroxyamids **7** durch den nucleophilen Angriff des Amids auf die Carbonylgruppe, kann außer einem Bisamid **8**, einem N-Acylimin **9** oder Enamid **10** auch ein α -Halogenamid **11b** oder das entsprechende Ionenpaar **11a** entstehen.^[53] Diesem Zwischenprodukt kommt in der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung wahrscheinlich entscheidende Bedeutung zu, denn aktive Palladium(0)-Spezies können in einer oxidativen Addition in diese Halogen-Kohlenstoff-Bindung eingeschoben werden. Bestätigung findet diese Annahme darin, dass die Anwesenheit von Halogenidionen für eine erfolgreiche Umsetzung essentiell ist. Aufgrund der vorherrschenden reduktiven Bedingungen (CO, Aldehyd, Phosphan) werden die Pd^{II}-Vorstufen leicht in die aktive Pd⁰-Spezies überführt. Palladium(0)-Komplexe wie $[Pd(PPh_3)_4]$ oder $[Pd_2(dba)_3]$ eignen sich ebenfalls sehr gut als Katalysatorvorstufen für die Amidocarbonylierung. Der entstandene Pd^{II}-Alkylkomplex **12** wird anschließend in einer CO-Insertion in



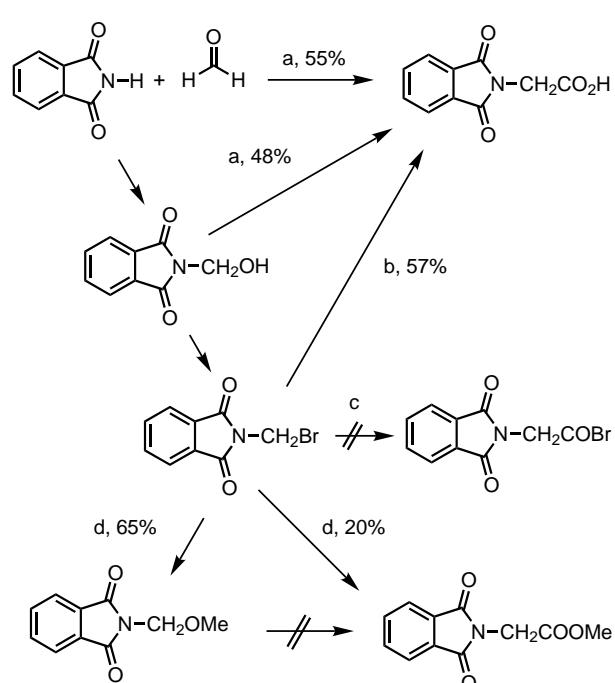
den entsprechenden Acylkomplex **13** überführt. Die Spaltung dieser Verbindung verläuft wahrscheinlich über die direkte nucleophile intermolekulare Öffnung des Komplexes durch Wasser. Hierbei kann eine intramolekulare Bildung eines Oxazolonderivats mit anschließender Hydrolyse jedoch nicht in allen Fällen ausgeschlossen werden.

In mechanistischen Untersuchungen der Amidocarbonylierung von Phthalimid mit Formaldehyd zu *N*-Phthaloylglycin unter Palladiumkatalyse wurde der Einsatz von stabilen Reaktionsintermediaten untersucht. Aufschlussreich war die Carbonylierung von *N*-(Brommethyl)phthalimid als der α -Halogenamid-Zwischenstufe, die nur in Gegenwart eines Nucleophils wie Wasser oder Methanol zur Carbonsäure bzw. zum Methylster führt, wodurch die intermolekulare Acylkomplexbildung in diesem Fall bestätigt werden konnte (Schema 12).

Durch die oxidative Addition von *N*-(Brommethyl)phthalimid an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ konnte der Palladium(II)-Alkylkomplex isoliert werden, ebenso der entsprechende Acylkomplex.^[54] Beide Komplexe ließen sich erfolgreich als Katalysator verwenden. In einer Hochdruck-NMR-Studie gelang es zudem, den entscheidenden Schritt der CO-Insertion zum Acylkomplex zu verfolgen. Damit wurden alle entscheidenden Schritte des palladiumkatalysierten Carbonylierungszyklus am Beispiel der Amidocarbonylierung von Phthalimid mit Formaldehyd nachvollzogen und die Intermediate isoliert, wodurch der in Schema 11 vorgeschlagene Mechanismus untermauert werden konnte.

3.2. Methodische Entwicklungen der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung

Während bei der cobaltkatalysierten Amidocarbonylierung fast ausnahmslos die Implementierung von In-situ-Aldehyd-

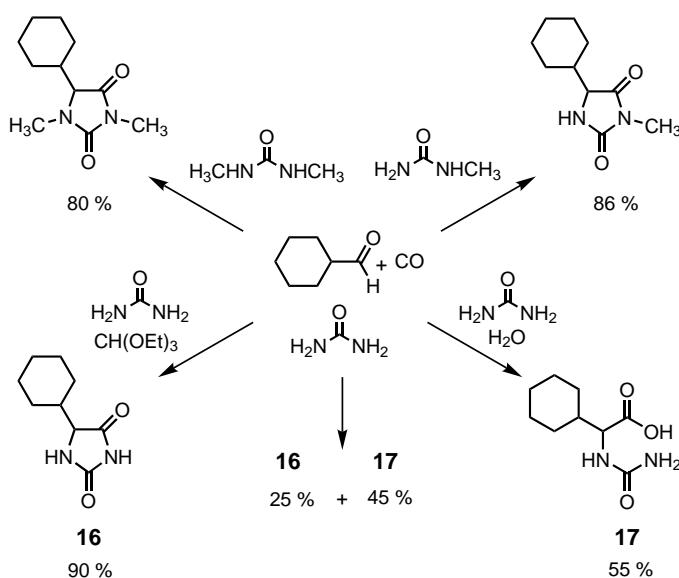


Schema 12. Mechanistische Untersuchungen der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung am System Phthalimid/Formaldehyd. a) 0.25 Mol-% $\text{PdBr}_2/2\text{PPh}_3$, 35 Mol-% LiBr, 1 Mol-% H_2SO_4 , 60 bar CO, 12 h; b) 1 Mol-% $\text{PdBr}_2/2\text{PPh}_3$, 1 Mol-% H_2SO_4 , 1 Äquiv. H_2O , 60 bar CO, 12 h; c) 0.25 Mol-% $\text{PdBr}_2/2\text{PPh}_3$, 1 Mol-% H_2SO_4 , 60 bar CO, 12 h; d) 1 Mol-% $\text{PdBr}_2/2\text{PPh}_3$, 1 Mol-% H_2SO_4 , 1 Äquiv. MeOH, 60 bar CO, 12 h.

generierungen im Vordergrund stand, wurden bei der Amidocarbonylierung unter Palladiumkatalyse wichtige Weiterentwicklungen zur Amidvariation unternommen, die im Folgenden schwerpunktmäßig beschrieben werden.

3.2.1. Ureidocarbonylierung zu substituierten Hydantoinen

Beim Einsatz von Harnstoffderivaten als Amidkomponente können in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren je nach Edukt die eigentlichen Amidocarbonylierungsprodukte, die *N*-Ureidoaminocarbonsäuren, isoliert werden, meist werden jedoch in hoher Selektivität die substituierten Hydantoinen erhalten.^[55] Hydantoinen haben sowohl in der Aminosäureproduktion wie auch in der Wirkstoffforschung als pharmazeutisch aktive niedermolekulare Heterocyclen große Bedeutung.^[56] Bisher waren nur 1,3-unsubstituierte Hydantoinen über eine effiziente Mehrkomponentensynthese, die Bucherer-Bergs-Reaktion, zugänglich.^[57] Mit der Ureidocarbonylierung sind erstmals nicht nur die 1,3-unsubstituierten, sondern ebenso die in 1-, 3- und 5-Stellung unterschiedlich substituierten Hydantoinen in großer Variationsbreite (H, Alkyl, Aryl) in guter Ausbeute und Selektivität unter Palladiumkatalyse herstellbar.^[55] Bei Umsetzungen mit freiem Harnstoff gelingt die Selektivitätssteuerung einmal zum Hydantoin durch Zusatz einer wasserentziehenden Substanz, zum anderen zur *N*-Ureidoaminocarbonsäure unter Anwesenheit eines Äquivalents Wasser (Schema 13).



Schema 13. Palladiumkatalysierte Ureidocarbonylierung.

Beim Einsatz monosubstituierter Harnstoffe werden selektiv die in 3-Position substituierten Hydantoinen erhalten, mit *N,N'*-disubstituierten Harnstoffen die 1,3-substituierten Hydantoinen (Tabelle 2).^[58] Der durch CO-Insertion entstandene Acyl-Palladium(II)-komplex kann intermolekular mit Wasser zunächst zur *N*-Ureidocarbonsäure reagieren, die anschließend cyclisiert,^[59] oder er kann intramolekular direkt zum Hydantoin geöffnet werden.^[60]

Ein wesentlicher Vorteil der Ureidocarbonylierung liegt in der Praktikabilität der Reaktion; so lassen sich beispielsweise in einem 300-mL-Autoklaven 47 g (89 %) 5-Cyclohexyl-1,3-dimethylhydantoin aus 29 g Cyclohexancarbaldehyd, 22 g Dimethylharnstoff und Kohlenmonoxid (60 bar, 0,16 g PdBr_2 , 0,32 g PPh_3 , 4,5 g LiBr, 0,25 g H_2SO_4 , 100 °C, 24 h) problemlos herstellen.

Tabelle 2. Palladiumkatalysierte Ureidocarbonylierung zu substituierten Hydantoinen.^[a]

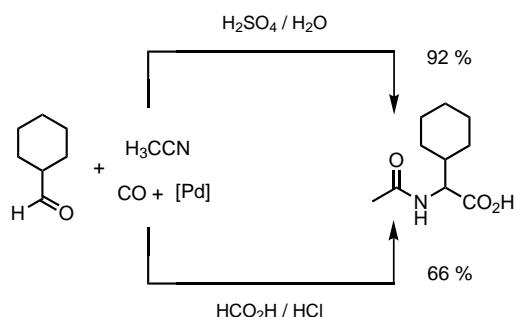
Nr.	R^1	R^2	R^3	T [°C]	Ausb. [%] ^[b]	TON
1		CH ₃	H	80	75	300
2		C ₂ H ₅	H	100	51	204
3			H	100	64	256
4			H	100	50	200
5		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	100	89	356
6		CH ₃	CH ₃	120	61	244
7 ^[c]	H			130	93	372
8	H	CH ₃	CH ₃	100	73	292
9		CH ₃	CH ₃	100	85	340
10		CH ₃	CH ₃	100	79	316

[a] Bedingungen: 25 mL NMP (je 1M Aldehyd und Harnstoff), 0,25 Mol-% in situ hergestelltes $[\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)_2]$, 35 Mol-% LiBr, 1 Mol-% H_2SO_4 , 60 bar CO, 12 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] Reaktionszeit 48 h.

3.2.2. Amidocarbonylierung von Nitrilen

Der Verwendung der Amidocarbonylierung zur Produktion der tonnagemäßig bedeutenderen *N*-Acetylaminosäuren wie *N*-Acetyl-D,L-valin oder -methionin steht zurzeit der Einsatz von Acetamid als Edukt entgegen. Beim Vergleich der Rohstoffpreise von verschiedenen Aldehyden und Amiden ist auffällig, dass häufig die Amidkomponente für die Rohstoffkosten kostenbestimmend ist. Als ökonomisch interessante Amidäquivalente kommen die entsprechenden Nitrile in Betracht. Aus diesem Grunde wurde eine Amidocarbonylierung von Nitrilen entwickelt, in der das Amid in situ generiert wird.^[61] Ein Eintopfverfahren aus selektiver Hydrolyse der Nitrile zu Amiden und anschließender palladiumkatalysierter Amidocarbonylierung gelang dabei auf verschiedenen Wegen. Die tropfenweise Zugabe des Nitrils zu einer konzentrierten Schwefelsäure/Wasser-Mischung^[62] ergab nach dem Amidocarbonylierungsschritt unterschiedliche *N*-Acylaminosäuren in sehr guten Ausbeuten (Schema 14).

Ebenfalls lassen sich *N*-Acylaminosäuren vorteilhaft mittels Durchleiten eines HCl-Stroms durch eine Nitril/Amei-



Schema 14. Amidocarbonylierung von Nitrilen.

sensäure-Lösung^[63] und anschließender Carbonylierung von Aldehyden herstellen.^[64]

3.2.3. Verschiedenes

Die spezielle Bedeutung von Halogenidionen als Cokatalysatoren für die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung legte nahe, niedrig schmelzende Halogenidsalze als Reaktionsmedium zu verwenden. Der Einsatz von Salzschrmelzen ist in der Literatur für Hydrierungen, Hydroformylierungen, Olefindimerisierungen und die Heck-Reaktion bekannt.^[65] Untersuchungen zeigten, dass in der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung quartäre Ammonium- oder Phosphoniumsalze wie *n*Bu₄NBr oder *n*Bu₄PBr als Lösungsmittel ebenso gute Aktivitäten und Selektivitäten erlauben wie NMP.^[66] Beim Einsatz des halogenidfreien 1-Ethyl-3-methylimidazoliumhexafluorophosphats als Lösungsmittel zeigte sich, dass auch in ionischen Flüssigkeiten auf die Anwesenheit von Halogenidionen nicht verzichtet werden kann. Mit 0.001 Mol-% [PdBr₂(PPh₃)₂] konnte in *n*Bu₄NBr bei der Umsetzung von Cyclohexancarbaldehyd mit Acetamid eine Katalysatorumsatzzahl von 20 000 (TOF 330 h⁻¹) erreicht werden.

Für eine prozessorientierte Umsetzung der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung ist es wichtig, dass der Salz- und Lösungsmittelabfall pro Produkt möglichst gering ausfällt. Dies konnte z.B. durch den mehrfachen erfolgreichen Einsatz derselben produktgesättigten Mutterlauge erreicht werden, aus der das Produkt nach der Reaktion beim Abkühlen auskristallisiert.

Mit der Verwendung von Palladium auf Aktivkohle als aktivem Katalysator gelang es erstmals, Amidocarbonylierungen in Gegenwart von heterogenen Katalysatoren durchzuführen.^[67] Der für homogenkatalysierte Reaktionen sonst systemimmanente Nachteil einer schwierigen Katalysatorabtrennung konnte durch diese Heterogenisierung einfach und effizient gelöst werden. Mit dieser Variante eröffnet sich zudem die Möglichkeit einer kontinuierlichen Prozessführung, in welcher der aktive Katalysator ständig im Reaktor verbleibt. Nahezu quantitativ verlaufende Umsetzungen der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung bei nur 10 bar CO-Druck sind nicht nur für eine technische Realisierung sehr interessant, sondern ermöglichen auch erstmals die breite präparative Nutzung der Amidocarbonylierung in Glasautoklaven, die in vielen Laboratorien vorhanden sind.^[68]

3.3. Syntheseanwendungen der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung

Unter den präparativen Anwendungen der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung sollen hier diejenigen näher aufgeführt werden, die unter Cobaltkatalyse nicht möglich bzw. nicht beschrieben sind. Dazu zählen Amidocarbonylierungen von Aldehyden ohne α -H-Atome, Untersuchungen zu chemoenzymatischen Zweistufenverfahren von optisch reinen Aminosäuren und zur Herstellung von N-substituierten Aminosäuren. Neben diesen spezielleren Anwendungen (siehe unten) wurden zahlreiche Substrate erfolgreich in der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung eingesetzt, von denen einige in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Darunter ist die in sehr guter Ausbeute durchführbare Reaktion zu *N*-Acetyl-*tert*-leucin hervorzuheben, das enantiomerenrein als chirales Auxiliar und als Baustein in pharmazeutisch aktiven Molekülen dient.^[69] Das *N*-Acetyl-derivat von Cyclohexylglycin, ebenfalls eine wichtige nicht-naturliche Aminosäure, konnte mit dem Katalysator Palladium auf Aktivkohle nahezu quantitativ gewonnen werden (Nr. 5).^[68] Statt der Aldehyde können auch Acetale unter Zusatz von einem Äquivalent Wasser in der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung eingesetzt werden (Nr. 6 und 7), bei der Verwendung von Glyoxalsäuremethylesterdimethylacetal wurde aufgrund von Decarboxylierung der Glycine-methylester erhalten.^[68]

Tabelle 3. Palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung von Aldehyden und Acetalen.^[a]

Nr.	Aldehyd/Acetal	<i>N</i> -Acyl- α -aminosäure	Ausb. [%] ^[b]
1			99
2 ^[c]			78
3			95
4	CH ₂ O		85
5 ^[d]			98
6 ^[e]			42
7 ^[e]			86

[a] Bedingungen: 25 mL NMP (je 1M Aldehyd und Amid), 0.25 Mol-% *in situ* hergestelltes [PdBr₂(PPh₃)₂], 35 Mol-% LiBr, 1 Mol-% H₂SO₄, 60 bar CO, 12 h. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] 2 Äquiv. Aldehyd. [d] Zusätzlich 1 Äquiv. H₂O. [e] Katalysator: 0.5 Mol-% Pd/C.

3.3.1. Funktionalisierte Arylglycine

Die Produkte der Amidocarbonylierung von Benzaldehyden, die Klasse der *N*-Acyl- α -arylglycine, findet man als Substrukturen in zahlreichen pharmakologisch aktiven Substanzen.^[70] Vor allem ihr Vorkommen in einer Gruppe von cyclischen Glycopeptiden wie Vancomycin, β -Avoparcin und Chloropeptin I, die sich als sehr effektive Antibiotika herausgestellt haben,^[71] ließ sie in den vergangenen zwei Jahren zur präparativ meistuntersuchten Aminosäureklasse werden.^[72]

Eine atomökonomische Synthese durch Übergangsmetallkatalysierte Amidocarbonylierung war bisher nicht möglich, da die klassischen Cobaltkatalysatoren keine erfolgreiche Carbonylierung von Aldehyden ohne α -H-Atome erlaubten. Stattdessen entstehen hier Benzylamide als Syntheseprodukte. In einer systematischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Amidocarbonylierung von Benzaldehyden in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren die Synthese von vielen funktionisierten racemischen *N*-Acetyl- α -arylglycinen in sehr guter Ausbeute ermöglicht (Tabelle 4).^[73]

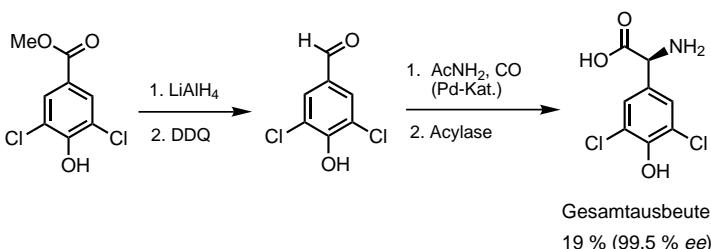
Dabei wurde festgestellt, dass es einen signifikanten elektronischen Einfluss der Substituenten am Phenylring auf die Reaktivität des Benzaldehyds gibt.^[74] Derivate mit elektro-nenschiebenden Substituenten reagieren schneller als solche

Tabelle 4. Palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung von aromatischen Aldehyden.

Nr.	Ar	$\sigma_p^{[a]}$	(100 °C, 12 h)		(120 °C, 15 h)	
			Ausb. [%] ^[b]	TON ^[c]	Ausb. [%] ^[b]	TON ^[c]
1		-0.27	75	300	-	-
2		-0.17	86	344	95	380
3		0.30	65	260	-	-
4		-	56	224	-	-
5		-	63	252	-	-
6		0.39	52	208	89	356
7		0.54	42	168	82	328
8		-	-	-	42 ^[d]	168

[a] Hammett-Konstanten für *para*-Substituenten. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] TON [mol Produkt/mol Kat.]. [d] 60 h, 125 °C.

mit elektronenziehenden, dennoch lassen sich mit einer Erhöhung der Reaktionstemperatur und Reaktionsdauer in allen Fällen zufriedenstellende Ergebnisse erzielen. Weitergehende Untersuchungen an heteroaromatischen Aldehyden führten zudem über diese Syntheseroute zu interessanten Heteroarylglycinen. Die Relevanz der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung von Benzaldehyden für die Naturstoffsynthese konnte durch die Herstellung der in cyclischen Glycopeptidantibiotika vorkommenden 4-Hydroxyarylglycine in guten bis sehr guten Ausbeuten demonstriert werden. An der exemplarischen Synthese der zentralen Aminosäure von Chloropeptin I,^[75] (*S*)-3,5-Dichlor-4-hydroxyphenylglycin, gelang es zudem, den Vorteil der zweistufigen Kombination von palladiumkatalysierter Amidocarbonylierung und enantioselektiver enzymatischer Hydrolyse durch die Acylase aus *Aspergillus spp.* für die organische Synthese von enantiomerreinen α -Arylglycinen zu belegen. Diese Synthese ist bei gleicher Gesamtausbeute drei Stufen kürzer als literaturbekannte Verfahren, die zu ähnlichen Derivaten führen (Schema 15).^[76]



Schema 15. Synthese der zentralen Aminosäure von Chloropeptin I über die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung.

3.3.2. Chemoenzymatisches Zweistufenverfahren zu optisch aktiven Aminosäuren

In der Vergangenheit wurden zahlreiche elegante Verfahren zur Herstellung enantiomerreiner α -Aminosäuren entwickelt.^[5, 77] Trotz breiter Anwendbarkeit und Selektivität gestalten sich viele Verfahren problematisch, wenn die Methoden im 100-g-Maßstab oder darüber hinaus angewandt werden sollen. Hinzu kommt, wie einfache Abschätzungen der Rohstoffkosten zeigen, dass selbst die neuesten katalytischen Verfahren um den Faktor 10–100 teurer sind als die Route über die Kombination von Mehrkomponentenreaktion (Strecker-Reaktion/Acetylierung oder Amidocarbonylierung) mit enzymatischer Racematspaltung. Die Sequenz der chemischen Synthese von racemischen *N*-Acetylaminosäuren mit anschließender enantioselektiver enzymatischer Hydrolyse gehört deshalb zu den leistungsstärksten industriell angewandten Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Aminosäuren.^[78] An diesem Punkt ist der kürzlich näher beschriebene chemoenzymatische Zweistufenprozess bestehend aus Amidocarbonylierung und Acylase-katalysierter Racematspaltung interessant.^[79]

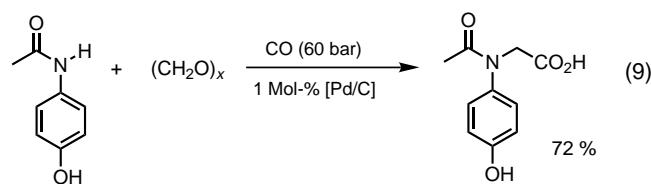
Verschiedene Acylasetypen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Aktivität und Akzeptanz bezüglich des Aminosäurerests, sondern in großem Ausmaß auch in der Abhängigkeit vom Acylrest.^[80] So wurden neben Acetyl- auch Phenacetyl-,

Methoxyacetyl- und Formylderivate über die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung synthetisiert und mit unterschiedlichen Acylasen (AA, PKA, PA) enantiospezifisch hydrolysiert (Tabelle 5).^[79]

In dieser chemoenzymatischen Zweistufensynthese konnte der Amidocarbonylierungsschritt an die Verwendung von verschiedenen Acylasen angepasst werden. Damit wird je nach Derivat eine Optimierung auf die jeweils bestmögliche Hydrolysegeschwindigkeit und Substrattoleranz durch die Wahl des Acylrests in Abstimmung mit der Acylase ermöglicht, was die Attraktivität der Methode für die Synthese enantiomerenreiner Aminosäuren steigert. Zusätzlich gelang es damit, neue *N*-acylfunktionalisierte Aminosäuren über die Amidocarbonylierung herzustellen. Es konnte gezeigt werden, dass die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung doppelkonvergent ist, also nicht nur im Aldehyd- und somit im Aminosäurerest eine enorme Substratbreite toleriert, sondern ebenso nützliche Permutationen im Amidteil akzeptiert.

3.3.3. *N*-Substituierte Glycine

Wie bereits erwähnt, lassen sich Amidocarbonylierungen von sekundären Amiden – insbesondere solchen mit sterisch anspruchsvolleren Resten – deutlich schwieriger durchführen als entsprechende Reaktionen von primären Amiden. Dennoch gelang es durch die Reaktion mit Formaldehyd, eine Reihe interessanter *N*-substituierter *N*-Acetylglycine herzustellen.^[67] Gute Ergebnisse ließen sich insbesondere mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator bei 130 °C und längerer Reaktionszeit (60 h) erzielen. Beispielsweise führte die entsprechende Umsetzung von Paracetamol in 70% Ausbeute zu *N*-Acetyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)glycin [Gl. (9)], dem Analogon des ebenfalls über die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung in sehr guten Ausbeuten zugänglichen *N*-Acetyl-4-hydroxyphenylglycins.



N-substituierte Glycine sind Bausteine einer wichtigen Klasse von Peptidmimetika, den Peptoiden.^[81] Durch die Synthese von verschiedenen alkyl- und arylsubstituierten Glycinen konnte gezeigt werden, dass die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung einen einfachen Zugang zu den Monomeren dieser medizinisch bedeutenden Wirkstoffgruppe bietet.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Seit ihrer Entdeckung 1971 hat die cobaltkatalysierte Amidocarbonylierung zahlreiche Weiterentwicklungen erfahren. Von besonderer Bedeutung ist hier die Entwicklung von Domino-Sequenzen wie der Domino-Hydroformylierung/Amidocarbonylierung, durch die *N*-Acylaminosäuren direkt aus Olefinen zugänglich sind. Derartige Reaktionen sind Paradebeispiele für die zunehmend diskutierte Entwicklung „nachhaltiger“ Synthesemethoden („green chemistry“),^[82] da aus einfachsten Bausteinen 100% atomökonomisch komplexe, industriell interessante Produkte gebildet werden.

Mit der Etablierung der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung wurden in jüngerer Vergangenheit entscheidende Fortschritte hin zu höheren Katalystoraktivitäten unter mildester Bedingungen erreicht. Auch was die Toleranz von funktionellen Gruppen angeht, ist die palladiumkatalysierte Variante derzeit der cobaltkatalysierten Reaktion überlegen. Präparativ konnte so das Spektrum um die Herstellung funktionalisierter Arylglycine und Hydantoine sowie die

Tabelle 5. Synthese enantiomerenreiner α -Aminosäuren über die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung und enzymatische Hydrolyse.

Nr.	Ausb. [%] ^[b] (TON)	Amidocarbonylierung ^[a]		Enzym ^[c]	Enzymatische Hydrolyse	
		R^1	(R,S) - <i>N</i> -Acyl-AS R^2		(<i>S</i>)-AS, Ausb. [%] (<i>ee</i> [%])	(<i>R</i>)- <i>N</i> -Acyl-AS, Ausb. [%] (<i>ee</i> [%])
1	75 (300)		CH ₃	AA	40.4 (≥ 99.5)	45.6 (94.4)
2	75 (300)		CH ₃	PKA	32 (≥ 99.5)	40 (85.6)
3	83 (332)		Bz	PA	38 (≥ 99.5)	49 (≥ 94)
4	83 (332)		CH ₂ OCH ₃	PKA	43.9 (98.8)	47.2 (96.8)

[a] Bedingungen: 25 mL NMP (je 1 M Aldehyd und Acetamid), 0.25 Mol-% [PdBr₂(PPh₃)₂], 35 Mol-% LiBr, 1 Mol-% H₂SO₄, 60 bar CO, 120 °C, 12 h.
[b] Ausbeute an isoliertem Produkt. [c] AA = Acylase aus *Aspergillus spp.*, PKA = Schweinenieren-Acylase.

Amidocarbonylierung von Nitrilen erweitert werden. Standardmäßige Umsetzungen mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator unter 10 bar Kohlenmonoxid-Druck vereinfachen heute die Anwendbarkeit der Methode.

Obwohl eine Vielzahl neuer eleganter Syntheseverfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen Aminosäuren existieren, ist die Entwicklung von ökonomisch praktikablen Verfahren im Über-100-g-Maßstab weiterhin eine Herausforderung. Daher bietet das chemoenzymatische Zweistufenverfahren von Amidocarbonylierung mit anschließender enzymatischer Racematspaltung einen interessanten Zugang zu enantiomerenreinen natürlichen und nichtnatürlichen Aminosäuren im Multigramm-Maßstab.

Was sind die Herausforderungen für die Zukunft im Bereich der Amidocarbonylierungsverfahren? Dazu gehört ohne Zweifel die Entwicklung einer asymmetrischen Amidocarbonylierung. Durch den Einsatz von chiralen Phosphanliganden wie 1-Diphenylphosphanylethylbenzol in der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung von Isovaleraldehyd zu *N*-Acetyl-leucin mit 10% ee gelang es uns, die ersten Schritte in diese Richtung zu machen.^[83] Auch von anderen Arbeitsgruppen wurden kürzlich Enantiomerenüberschüsse, die allerdings auch noch unbefriedigend sind, bei der palladium-^[84] und cobaltkatalysierten^[85] Amidocarbonylierung beobachtet. Die Suche nach „effizienten“ Liganden hat jedoch gerade erst begonnen. Obwohl Amidocarbonylierungen seit fast 30 Jahren bekannt sind, wurde ein anderer Bereich der stereoselektiven Methoden vernachlässigt. Bis auf eine Ausnahme sind keine diastereoselektiven Umsetzungen beschrieben. Im Bereich der diastereoselektiven Reaktionen erscheinen uns Di- und Oligopeptidsynthesen zukünftig besonders interessant. Derartige Reaktionen sind grundsätzlich möglich, doch bleibt auch hier noch die Aufgabe, die Anwendungsbreite systematisch auszuloten.

Obwohl mit Palladium- und Cobaltkatalysatoren eine große Zahl von *N*-Acylaminosäuren einfach herstellbar ist, gibt es doch noch Aldehyde, die nur unbefriedigend oder gar nicht amidocarbonyliert werden können (z.B. Kohlenhydrataldehyde, Indolcarbaldehyde, iod- und bromsubstituierte Aldehyde, einige Arylacetaldehyde). Auch Ketone als Carbonylkomponente wären für die Herstellung von α -quartären *N*-Acylaminosäuren sehr interessant. Zur Lösung dieser Problemfälle müssen vielleicht ganz neue Katalysatorsysteme eingesetzt werden. Bedenkt man, dass zur Amidocarbonylierung verwandte Carbonylierungsverfahren nicht nur mit Metallkomplexen von Co und Pd katalysiert werden, sondern beispielsweise auch von Rh und Ir, so sollten grundsätzlich alternative Katalysatoren für Amidocarbonylierungen entwickelbar sein.

Noch lässt eine größere industrielle cobalt- oder palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung auf sich warten. Während die cobaltkatalysierte Variante ihre industrielle Tauglichkeit im Pilotmaßstab bereits unter Beweis stellen konnte, ist die neuere palladiumkatalysierte Variante nach unserem Wissen lediglich bis zum 2-L-Maßstab entwickelt worden. Hier sind verfahrenstechnische Fragen und das Problem des Cokatalysators in Zukunft zu lösen.

Zum Schluss sei noch angemerkt, dass die Amidocarbonylierung als eine Dreikomponentenreaktion mit einem Carbo-

nylierungsendschritt lediglich ein Beispiel für eine übergangsmetallkatalysierte Mehrkomponentenreaktion ist. In der Entwicklung solcher Mehrkomponentenreaktionen mit Beteiligung eines übergangsmetallkatalysierten Schritts sehen wir ein großes Potential zur Entwicklung völlig neuer Reaktionen, die in hoher Wertschöpfung aus einfachen Edukten zu interessanten Produkten führen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Hoechst AG und der Degussa AG für die finanzielle Unterstützung unserer eigenen Arbeiten. Besonders zu Dank verpflichtet sind wir Prof. Dr. K. Kühlein, Dr. H. Geissler, Dr. S. Bogdanovic (alle ehemals Hoechst AG), Dr. W. Holla (HMR) sowie Prof. Dr. K. Drauz, Dr. O. Burkhardt und Dr. H.-P. Krimmer (Degussa-Hüls AG) für die Unterstützung unserer Amidocarbonylierungsarbeiten und für viele wertvolle Diskussionen. Für ihr großes Engagement, die ausgezeichnete Mitarbeit am Projekt und das gute Arbeitsklima während der gemeinsamen Zeit sei den Herren Dr. F. Vollmüller, Dr. W. Moradi, Dr. H. Neumann und Frau S. Heyken gedankt.

Eingegangen am 4. Mai 1999 [A 341]

- [1] Übersichtsartikel und Buchbeiträge: a) K. Kühlein, H. Geissler in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 79; b) J. F. Knifton in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, S. 159; c) I. Ojima, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1011; d) I. Ojima, *J. Mol. Catal.* **1986**, 37, 25.
- [2] a) W. Keim, *Catalysis in C₁ Chemistry*, D. Reidel, Dordrecht, **1983**; b) W. A. Herrmann, *Kontakte Darmstadt* **1991**, (1), 22; c) W. A. Herrmann, *Kontakte Darmstadt* **1991**, (3), 29.
- [3] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471; b) R. A. Sheldon, *CHEM-TECH* **1994**, 22, 38; c) P. A. Wender, S. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765; d) J. R. Hirl, *Chem. Eng. News* **1998**, 76(15), 50; e) R. A. Sheldon, *Chem. Ind.* **1997**, 12; f) D. C. Dittmer, *Chem. Ind.* **1997**, 779.
- [4] a) A. P. Mikhalkin, *Russ. Chem. Rev.* **1995**, 64, 259; b) T. Wieland in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)* 4. Aufl., Bd. XI/2, **1958**, S. 305; c) J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, R. E. Krieger, Malabar, **1961**, S. 1831 und 2375.
- [5] Ausgewählte aktuelle Beispiele: a) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 656; b) M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4507; c) E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347; 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; e) D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6452; f) N. Voyer, J. Roby, S. Chenard, C. Barberis, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6505; g) Y. S. Park, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1574; h) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901; i) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3186; j) M. J. Burk, G. J. Allen, W. F. Kiesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 657; k) C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschnun, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4284.
- [6] a) H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 1540; b) H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami, DE-B 2115 985, **1971** [*Chem. Abstr.* **1972**, 76, 25 585].
- [7] H. Witte, W. Seeliger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 755, 163.
- [8] a) H. Wakamatsu, *Kagaku* **1989**, 44, 448; b) H. Wakamatsu, persönliche Mitteilung, **1998**.
- [9] H. Wakamatsu, J. Furukawa, N. Yamakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 288.
- [10] J.-J. Parnaud, G. Campari, P. Pino, *J. Mol. Catal.* **1979**, 6, 341.

- [11] a) C. Giordano, G. Ribaldone, G. Borsotti, *Synthesis* **1971**, 92; b) C. Giordano, *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, 102, 167; c) C. Giordano, L. Abis, *Gazz. Chim. Ital.* **1974**, 104, 1181.
- [12] a) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85; b) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 181.
- [13] E. Jägers, H.-P. Koll (Hoechst AG), EP-B 0.338.330 B1, **1989** [Chem. Abstr. **1990**, 112, 77951].
- [14] a) M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, H. Geissler, S. Bogdanovic (Hoechst AG), DE-B 196 27 717, **1996** [Chem. Abstr. **1998**, 128, 128280]; b) M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1534; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1494; c) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1777; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1700.
- [15] a) M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal.* **1995**, 104, 17; b) J. Falbe, *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer, Berlin, **1980**; c) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation*, Plenum, New York, **1991**; d) V. Elango, M. A. Murphy, G. L. Moss, B. L. Smith, K. G. Davenport, G. N. Mott (Celanese Corp.), EP-B 0.284.310, **1988** [Chem. Abstr. **1989**, 110, 153916].
- [16] K. Weissermel, H.-J. Arpe, *Industrielle Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1994**.
- [17] a) Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8742; b) M. Huser, M. T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1386; c) V. V. Grushin, H. Alper, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 611.
- [18] S. K. Bhattacharyya, D. Vir, *Adv. Catal.* **1957**, 9, 625.
- [19] a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**; b) Mitsubishi Petrochemical, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP-A 60 38843, **1984** [Chem. Abstr. **1985**, 103, 53812t]; c) G. Cavinato, L. Toniolo, *J. Mol. Catal.* **1991**, 69, 283; d) G. Cavinato, L. Toniolo, *J. Mol. Catal.* **1992**, 75, 169.
- [20] H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1007.
- [21] a) R. F. Abdulla, R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1675; b) H. Petersen, *Synthesis* **1973**, 243; c) R. Merten, G. Müller, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 866; d) M. Malmberg, K. Nyberg, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1981**, 35, 411; e) S. M. Weinreb, P. M. Scola, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1525.
- [22] a) S. M. Lukyanov in *The Chemistry of Enamines, Chemistry of Functional Groups* (Hrsg.: Z. Rappoport), Wiley, **1994**, S. 1441; b) D. Ben-Ishai, R. Giger, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4523.
- [23] a) H. Hellmann, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 463; b) H. Hellmann, G. Opitz, *α -Aminoalkylierungen*, Verlag Chemie, Heidelberg, **1960**.
- [24] P. Magnus, M. Slater, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2829.
- [25] a) A. Einhorn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, 343, 207; b) A. Einhorn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1908**, 361, 113; c) J. Ugelstad, J. de Jonge, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1957**, 76, 919; d) H. E. Zaugg, W. B. Martin, *Org. React.* **1965**, 52; e) H. E. Zaugg, *Synthesis* **1970**, 49.
- [26] I. Ojima, Z. Zhang, *Organometallics* **1990**, 9, 3122.
- [27] W. Hieber, J. Sedlmeier, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 25.
- [28] K. Izawa, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1988**, 46, 218.
- [29] R. Stern, D. Reffet, A. Hirschauer, D. Commereuc, Y. Chauvin, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 1111.
- [30] J. J. Lin (Texaco Inc.), US-A 4 620 949, **1986** [Chem. Abstr. **1987**, 106, 214 375].
- [31] a) J. J. Lin, J. F. Knifton, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 417, 99; b) J. F. Knifton, J. J. Lin, D. A. Storm, S. F. Wong, *Catal. Today* **1993**, 18, 355; c) J. J. Lin, J. F. Knifton, E. L. Yeakey (Texaco Inc.), US-A 4.918.222, **1987** [Chem. Abstr. **1990**, 113, 115 869]; d) J. J. Lin, J. F. Knifton, *Adv. Chem. Ser.* **1992**, 230, 235–247; e) J. J. Lin, J. F. Knifton, *CHEM-TECH* **1992**, 22, 248.
- [32] E. Drent, E. Kragtwijk (Shell Int. Research), GB-B 2.252.770, **1991** [Chem. Abstr. **1993**, 118, 39410p].
- [33] a) M. Beller, H. Fischer, P. Grob, T. Gerdau, H. Geissler, S. Bogdanovic (Hoechst AG), DE-B 4.415.712, **1995** [Chem. Abstr. **1996**, 124, 149264a]; b) S. Bogdanovic, H. Geissler, M. Beller, H. Fischer, K. Raab (Hoechst AG), DE-B 195 45 641 A 1, **1995** [Chem. Abstr. **1997**, 127, 34 514].
- [34] S. S. Yuan, A. M. Ajami, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1985**, 22, 1309.
- [35] H. Wakamatsu, *Sekiyu Gakkaishi* **1974**, 17, 105.
- [36] R. Stern, A. Hirschauer, D. Commereuc, Y. Chauvin (Institut Francais du Petrole), GB-B 2.000.132 A, **1978** [Chem. Abstr. **1979**, 91, 192 831].
- [37] I. Ojima, K. Hirai, M. Fujita, T. Fuchikami, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279, 203.
- [38] I. Ojima, M. Okabe, K. Kato, H. B. Kwon, I. T. Horvath, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 150.
- [39] Y. Amino, K. Izawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 613.
- [40] J. J. Lin (Texaco Inc.), US-A 4.720.573, **1988** [Chem. Abstr. **1988**, 109, 38240k].
- [41] H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami (Ajinomoto Co., Inc.), DE-B 2.115.985, **1971** [Chem. Abstr. **1972**, 76, 25 585].
- [42] K. Hirai, Y. Takahashi, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2491.
- [43] T. Yukawa, N. Yamakami, M. Honma, Y. Komachiya, H. Wakamatsu, (Ajinomoto Co., Inc.), JP-A 4.985.011, **1974** [Chem. Abstr. **1974**, 81, 121 023].
- [44] Y. Amino, K. Izawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1040.
- [45] J. G. de Vries, R. P. de Boer, M. Hogeweg, E. E. C. G. Gielens, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1842.
- [46] J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Chemie Lexikon*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [47] a) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1172; b) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2411.
- [48] K. Oyama in *Chirality in Industry* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, New York, **1992**, S. 237.
- [49] J. J. Lin, J. F. Knifton, *Catal. Lett.* **1997**, 45, 139.
- [50] a) E. Jägers, M. Böhshar, H.-J. Kleiner, H.-P. Koll (Hoechst AG), DE-B 3.913.891, **1990** [Chem. Abstr. **1990**, 113, 41 329]; b) E. Jägers, H. Erpenbach, H.-P. Koll (Hoechst AG), DE-B 3.823.885, **1990** [Chem. Abstr. **1990**, 113, 41 325]; c) E. Jägers, H. Erpenbach, F. Bylsma (Hoechst AG), DE-B 3.823.886, **1990** [Chem. Abstr. **1990**, 113, 41 326].
- [51] a) S. Takigawa, S. Shinke, M. Tanaka, *Chem. Lett.* **1990**, 1415; b) T. Sakakura, X.-Y. Huang, M. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 1707.
- [52] a) M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, *J. Mol. Catal.* **1998**, 135, 23; b) M. Beller, W. Moradi, H. Neumann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [53] a) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 242; b) H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden, D. Schünemann, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1599; c) H. Böhme, H. Ellenberg, O.-E. Herboth, W. Lehners, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1608; d) H. Böhme, A. Dick, G. Driesen, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1879; e) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, R. Moreira, E. Mendes, T. Calheiros, M. J. Bacelo, J. Iley, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7107; f) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Synthesis* **1994**, 953; g) A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudon, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2381; h) F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer, W. Oettmeier, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1944; i) A. P. Venkov, N. M. Mollov, *Synthesis* **1982**, 216; j) F. Kasper, H. Böttger, *Z. Chem.* **1987**, 27, 70.
- [54] A. Enzmann, M. Eckert, M. Beller, W. Beck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [55] M. Beller, M. Eckert, W. A. Moradi, H. Neumann, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1454.
- [56] 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), C. Hanser, München, **1992**, S. 75; b) C. Syldatk, R. Müller, M. Pietzsch, F. Wagner, in *Biocatalytic Production of Amino Acids and Derivatives* (Hrsg.: J. D. Rozzell, F. Wagner), C. Hanser, München, **1992**, S. 129; c) C. Syldatk, D. Cotoras, G. Dombach, C. Groß, H. Kallwass, F. Wagner, *Biotechnol. Lett.* **1987**, 9, 25; d) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**; e) X. Xiao, K. Ngu, C. Chao, D. V. Patel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6968.
- [57] a) E. Ware, *Chem. Rev.* **1950**, 46, 403; b) C. A. Lopez, G. G. Trigo, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 177; c) H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 291; d) H. T. Bucherer, V. A. Lieb, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 141, 5.
- [58] Mit Aldehyden der Formel RCH_2CHO entstehen mit Harnstoff die 1,6-Dihydropyrimidin-2-one als Hauptprodukt; siehe dazu a) G. Zigeuner, W. Rauter, *Monatsh. Chem.* **1965**, 96, 1950; b) G. Zigeuner, M. Wilhelm, B. Bonath, *Monatsh. Chem.* **1961**, 92, 42; c) G. Zigeuner, E. A. Gardziella, G. Bach, *Monatsh. Chem.* **1961**, 92, 31.
- [59] a) F. Güler, R. B. Moodie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1752; b) I. B. Blagoeva, I. G. Pojarlieff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**,

- 745; c) I. B. Blagoeva, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 127; d) I. B. Blagoeva, I. G. Pojarlieff, D. T. Tashev, A. J. Kirby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 347; e) V. Stella, T. Higuchi, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1527.
- [60] Für mechanistische Parallelen zur Bignelli-Reaktion siehe: C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
- [61] M. Beller, M. Eckert, W. A. Moradi, *Synlett* **1999**, 108.
- [62] a) H. Henecka, P. Kurtz, *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Aufl. Bd. 8 **1952**, S. 654; b) W. Seeliger, K.-D. Hesse (Hüls AG), US-A 3.846.419, **1974**.
- [63] a) F. Becke, J. Gnad, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 713, 212; b) F. Becke, H. Fleig, P. Päßler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 749, 198.
- [64] Historisch gesehen wurde die Amidocarbonylierung von H. Wakamatsu 1970 über eine Amidocarbonylierung von Nitrilen als Nebenreaktion des Acrylnitril-Oxoprozesses entdeckt (siehe Abschnitt 1.1.1).
- [65] a) Y. Chauvin, H. Olivier-Bourbigou, *CHEMTECH* **1995**, 25, 26; b) G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8716; c) Y. Chauvin, L. Mußmann, H. Olivier, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2698; d) Y. Chauvin, S. Einloft, H. Olivier, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, 34, 1149; e) D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett* **1996**, 1091.
- [66] Auf den Zusatz von LiBr kann bei Verwendung von *n*Bu₄NBr oder *n*Bu₄PBr verzichtet werden, allerdings verbunden mit Aktivitätseinbußen des Katalysatorsystems.
- [67] M. Beller, W. A. Moradi, M. Eckert, H. Neumann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4523.
- [68] M. Eckert, Dissertation, Technische Universität München, **1999**.
- [69] A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kotzenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2851.
- [70] a) H. Kohn, K. N. Sawhney, P. Legall, J. D. Conley, D. W. Robertson, J. D. Leander, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 919; b) K. Weinges, U. Reinel, W. Maurer, N. Gässler, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 833.
- [71] a) D. H. Williams, M. S. Searle, M. S. Westwell, J. P. Mackay, P. Groves, D. A. Beauregard, *Chemtracts: Org. Chem.* **1994**, 7, 133; b) A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, K. L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2135.
- [72] a) E. Medina, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1581; b) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3561; c) D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6452; d) N. Voyer, J. Roby, S. Chenard, C. Barberis, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6505.
- [73] M. Beller, M. Eckert, E. W. Holla, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5658.
- [74] a) L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 96; b) H. H. Jaffe, *Chem. Rev.* **1953**, 53, 191; c) H. C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4979; d) J. A. Dean, *Lange's Handbook of Chemistry*, 14th ed., Mc Graw Hill Book Co., New York, **1992**, Kap. 9.2–9.7; e) R. J. Perry, B. D. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7482; f) J. Shorter, *Chem. Unserer Zeit* **1985**, 19, 197.
- [75] a) H. Seto, T. Fujioka, K. Furihata, I. Kaneko, S. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4987; b) K. Matsuzaki, H. Ikeda, T. Ogino, A. Matsumoto, H. B. Woodruff, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1173.
- [76] G. Roussi, E. G. Zamora, A.-C. Carbonnelle, R. Beugelmans, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4401.
- [77] a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; b) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539.
- [78] B. Hoppe, J. Martens, *Chem. Unserer Zeit* **1984**, 18, 73.
- [79] M. Beller, M. Eckert, H. Geissler, B. Napierski, H.-P. Rebenstock, E. W. Holla, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 935.
- [80] a) H. K. Chenault, J. Dahmer, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6354; b) M. A. Verkhovskaja, I. A. Yamskov, *Russ. Chem. Rev.* **1991**, 60, 1163.
- [81] H. Kessler, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 572; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 543.
- [82] a) C. Bolm, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 957; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 907.
- [83] M. Beller, W. Moradi, M. Eckert, H. Neumann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [84] H. Jendralla (Hoechst-Marion-Rousell), persönliche Mitteilung.
- [85] U. Ritter, Habilitationsschrift, Universität Göttingen, **1998**.