

stand wurde in 5 mL Pyridin gelöst und mit Benzoylchlorid (122 μ L, 1.05 mmol) versetzt. Nach 24 h Röhren bei 20°C wurde die Mischung auf Eiswasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit wässriger HCl- und NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Die Chromatographie des Rückstands mit *n*-Hexan/Essigester 4/1 an Kieselgel lieferte **6 α** (0.15 g, 76%). $[\alpha]_D^{20} = +43.6$ ($c = 1.8$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz; Signale der Benzoyl- und Benzyl-Gruppen sind nicht angegeben): $\delta = 6.10$ (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.3$, $J_{3,4} = 9.2$ Hz; H-3), 5.60 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3.0$, $J_{3,4} = 9.4$ Hz; H-3'), 5.33 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz; H-1), 5.19 (dd, 1H, H-2), 5.14 (d, 1H, $J_{1,2} = 1.8$ Hz; H-1'), 4.40 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz; H-4'), 4.13 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.3$ Hz; H-4), 4.03–3.98 (m, 1H, $J_{5,6a} = 4.1$, $J_{5,6b} = 2.0$ Hz; H-5), 3.95 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = -11.2$ Hz; H-6a), 3.86–3.80 (m, 2H, $J_{5,6b} = 3.1$, $J_{6a,6b} = -11.6$ Hz; H-5',6a'), 3.84 (dd, 1H; H-2'), 3.73 (dd, 1H; H-6b), 3.74 (dd, 1H; H-6b'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.46 MHz; Signale der Benzoyl- und Benzyl-Gruppen sind nicht angegeben): $\delta = 98.8$ ($J_{\text{C},\text{H}-1} = 170.9$ Hz; C-1'), 95.1 (C-1), 77.7 (C-2'), 76.3 (C-4), 75.6 (C-4'), 73.9, 73.7, 73.5 (C-3,3',5'), 72.4 (C-2), 70.2 (C-5), 68.8, 68.5 (C-6,6'); Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{68}\text{H}_{64}\text{O}_{14}$: C 73.90, H 5.84%; gef.: C 74.05, H 5.93.

6 β : **4c** (0.94 g, 0.9 mmol) wurde mit 4-Å-Molekularsieb (2 g) und *N*-Iodsuccinimid (1.01 g, 4.5 mmol) in 30 mL MeCN unter Argon 20 min bei 20°C gerührt, auf –30°C gekühlt und mit Trimethylsilyltriflat (41 μ L, 0.25 mmol) versetzt. Nach 10 min Röhren wurde die Mischung mit Pyridin neutralisiert, mit CH_2Cl_2 verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wurde nacheinander mit wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Chromatographie des Rückstands mit Toluol/Essigester 20/1 an Kieselgel lieferte **5 β** (0.59 g, 66%). Die anschließende Deacylierung und erneute Benzoylierung von **5 β** (0.16 g, 0.16 mmol) erfolgte wie für **6 α** beschrieben und lieferte **6 β** (0.14 g, 76%). $[\alpha]_D^{20} = -32.2$ ($c = 1.1$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz; Signale der Benzoyl- und Benzyl-Gruppen sind nicht angegeben): $\delta = 6.10$ (t, 1H, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{3,4} = 9.8$ Hz; H-3), 5.34 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz; H-1), 5.21 (dd, 1H; H-2), 5.00 (dd, 1H, $J_{2,3} = 3.1$, $J_{3,4} = 9.8$ Hz; H-3'), 4.44 (s, 1H, $J_{1,2} < 1.0$ Hz; H-1'), 4.33 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.8$ Hz; H-4), 4.00 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.7$ Hz; H-4'), 4.05–3.99 (m, 1H, $J_{5,6a} = 2.8$, $J_{5,6b} = 1.8$ Hz; H-5), 3.89 (br. d, 1H; H-2'), 3.74 (dd, 1H, $J_{6a,6b} = -11.2$ Hz; H-6a), 3.66 (dd, 1H; H-6b), 3.44 (dd, 1H, $J_{5,6a} = 4.5$, $J_{6a,6b} = -11.4$ Hz; H-6a'), 3.34 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 1.8$ Hz; H-6b'); 3.26–3.21 (m, 1H; H-5'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.46 MHz; Signale der Benzoyl- und Benzyl-Gruppen sind nicht angegeben): $\delta = 100.6$ ($J_{\text{C},\text{H}-1} = 158.5$ Hz; C-1'), 95.3 (C-1), 76.2, 76.0, 76.0 (C-2,3',5'), 74.9 (C-4), 73.0 (C-4'), 72.2 (C-2), 70.9, 70.2 (C-3,5), 68.8, (C-6'), 68.1 (C-6); Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{68}\text{H}_{64}\text{O}_{14}$: C 73.90, H 5.84%; gef.: C 74.10, H 5.90.

Eingegangen am 15. Juni 1998 [Z11992]

Stichwörter: Cyclisierungen • Glycoside • Glycosylierungen • Oligosaccharide

- [1] a) H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3102–3114; b) H. Paulsen, W. Kutschker, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3233–3241.
- [2] a) W.-S. Kim, H. Sasai, M. Shibusaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7797–7800; b) K. Tatsuta, S. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2453–2456; c) D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4506–4507; d) D. Crich, S. Sun, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1198–1199; e) G. Hodosi, P. Kovac, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2335–2336; f) Z.-W. Guo, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4799–4802; g) D. Crich, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435–436.
- [3] a) H. Ohtake, T. Iimori, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3413–3414; b) T. Iimori, H. Ohtake, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3415–3418.
- [4] a) E. Kaji, F. W. Lichtenthaler, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **1993**, *5*, 121–142; b) F. W. Lichtenthaler, T. Schneider-Adams, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6728–6734; c) F. W. Lichtenthaler, T. Schneider-Adams, S. Immel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6735–6738; d) F. W. Lichtenthaler, T. W. Metz, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5477–5480; e) F. W. Lichtenthaler, U. Kläres, Z. Szurmai, B. Werner, *Carbohydr. Res.* **1998**, *305*, 293–303.

- [5] W. Günther, H. Kunz, *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 217–241.
- [6] a) F. Barresi, O. Hindsgaul, *Synlett* **1992**, *759*–761; b) G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087–1088; c) M. Bols, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 913–914; d) F. Barresi, O. Hindsgaul, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1447–1465; e) Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem. 1994*, *106*, 1843–1845; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1765–1767; f) M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253–1277; g) A. Dan, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4680–4681.
- [7] a) S. Inaba, M. Yamada, T. Yoshino, Y. Ishido, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2062–2063; b) M. E. Behrendt, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6733–6736; c) T. Iimori, T. Shibasaki, S. Ikegawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2267–2270; d) G. Scheffler, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2943–2946.
- [8] G. Schüle, T. Ziegler, *Liebigs Ann.* **1996**, 1599–1607.
- [9] a) T. Ziegler, R. Lau, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1417–1420; b) R. Lau, G. Schüle, U. Schwaneberg, T. Ziegler, *Liebigs Ann.* **1995**, 1745–1754; c) T. Ziegler, G. Lemanski, A. Rakoczy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8973–8976; d) T. Ziegler, A. Ritter, J. Hürttl, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3715–3718.
- [10] T. Ziegler, G. Lemanski, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 163–170.
- [11] a) S. Valverde, A. M. Gómez, A. Hernández, B. Herrandón, J. C. López, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2005–2006; b) S. Valverde, A. M. Gómez, J. C. López, B. Herrandón, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1105–1108; c) H. Yamada, K. Imamura, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 391–394.
- [12] a) K. Bock, C. Pedersen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 293–297; b) K. Bock, C. Pedersen, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1975**, *29*, 258–262.

Katalytische, enantioselektive Synthese von α -Aminonitrilen mit einem neuartigen Zirconiumkatalysator**

Haruro Ishitani, Susumu Komiyama und Shū Kobayashi*

α -Aminonitrile sind nützliche Zwischenprodukte für die Synthese von Aminosäuren^[1] und Stickstoff-Heterocyclen wie Thiadiazolen und Imidazolen.^[2] Die Umsetzungen von Aldiminien mit Cyaniden und Cyanid-freisetzen Verbindungen nach Strecker gehören zu den effizientesten zur Herstellung von α -Aminonitrilen,^[3] und viele diastereoselektive Verfahren zur Synthese von optisch aktiven α -Aminonitrilen sind

[*] Prof. Dr. S. Kobayashi,^[+] Dr. H. Ishitani, S. Komiyama
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
The University of Tokyo, CREST
Japan Science and Technology Corporation (JST)
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
und
Department of Applied Chemistry
Faculty of Science, Science University of Tokyo (SUT)
Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0825 (Japan)
Fax: (+81) 3-5684-0634
E-mail: skobayas@mol.f.u-tokyo.ac.jp

[+] Derzeitige Adresse:
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033 (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur sowie von der Science University of Tokyo (Sonderprogramm zur Forschungsförderung) unterstützt. H. I. dankt für ein JSPS-Stipendium.

beschrieben worden.^[4] 1996 berichteten Lipton et al. über die erste katalytische, enantioselektive Reaktion vom Strecker-Typ, bei der ein Dipeptidligand als Katalysator verwendet wurde.^[5] Obwohl α -Aminonitrile katalytisch ausgehend von Benzaldehyden hoch enantioselektiv synthetisiert werden können, verliefen die Reaktionen mit Aldimin, die aus aliphatischen und heterocyclischen Aldehyden erhalten wurden, nur wenig selektiv.^[6] Hier berichten wir über chirale zirconiumkatalysierte Strecker-Reaktionen von Aldimin mit Tributylzinncyanid (Bu_3SnCN), nach denen verschiedene α -Aminonitrile in hohen Ausbeuten und mit hohen Enantioselektivitäten zugänglich sind.

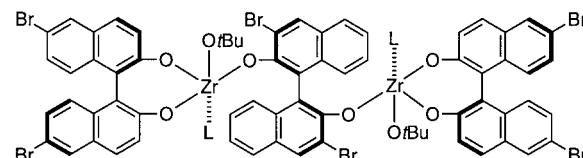
Wir haben kürzlich über die ersten katalytischen, enantioselektiven Mannich-^[7] und Aza-Diels-Alder-Reaktionen^[8] unter Verwendung eines chiralen Zirconiumkatalysators berichtet. Bei diesen Reaktionen aktiviert der Zirconiumkatalysator effizient Aldimine, was zu brauchbaren Katalysereaktionen geführt hat. Daraufhin wendeten wir uns der Anwendung von Zirconiumkatalysatoren in asymmetrischen Strecker-Reaktionen zu. In Gegenwart eines Zirconiumkatalysators (10 Mol-%), der aus $Zr(OtBu)_4$, (*R*)-6,6'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol ((*R*)-6-Br-BINOL; 2 Äquiv.)^[9] und *N*-Methylimidazol (NMI; 3 Äquiv.) hergestellt wurde, setzte man das Aldimin **1a** in Dichlormethan mit Bu_3SnCN ^[10] bei $-45^\circ C$ um. Die Reaktion verlief glatt und lieferte das α -Aminonitrid in 70 % Ausbeute und mit einem ee-Wert von 55 %. Nachdem einige Reaktionsbedingungen getestet worden waren, ergab sich, daß die besten Ergebnisse (92 % Ausbeute, 91 % ee) erhalten werden, wenn die Reaktion in Benzol/Toluol (1/1) und mit einem Zirconiumkatalysator durchgeführt wird, der aus $Zr(OtBu)_4$ (1 Äquiv.), (*R*)-6-Br-BINOL (1 Äquiv.), (*R*)-3,3'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol ((*R*)-3-Br-BINOL)^[11] und NMI (3 Äquiv.) erhalten wurde (Tabelle 1). Verwendet man andere Lösungsmittel, so sind die Selektivitäten etwas niedriger. Die freie Hydroxygruppe des Aldimins ist sowohl für hohe Ausbeuten als auch für hohe Selektivitäten entscheidend.^[7] So waren die Ausbeuten und Enantioselektivitäten bei der Umsetzung der aus Anilin oder 2-Methoxyanilin hergestellten Aldimine unter sonst gleichen Bedingungen

Tabelle 1. Einfluß von Liganden und Lösungsmitteln.

Ligand (Äquiv.)	Solvans	Ausb. [%]	ee [%]
(<i>R</i>)-6-Br-BINOL (0.2)	CH_2Cl_2	70	55
(<i>R</i>)-6-Br-BINOL (0.2)	Toluol/Benzol (1/1)	72	69
(<i>R</i>)-6-Br-BINOL (0.1)	Toluol/Benzol (1/1)	92	91
+ (<i>R</i>)-3-Br-BINOL (0.1)			
(<i>R</i>)-6-Br-BINOL (0.1)	Toluol	93	86
+ (<i>R</i>)-3-Br-BINOL (0.1)			
(<i>R</i>)-6-Br-BINOL (0.1)	Toluol/ C_2H_5CN (1/1)	91	86
+ (<i>R</i>)-3-Br-BINOL (0.1)			
(<i>R</i>)-6-Br-BINOL (0.1)	Benzol/ CH_2Cl_2 (1/1)	97	83
+ (<i>R</i>)-3-Br-BINOL (0.1)			
(<i>R</i>)-6-Br-BINOL (0.1)	CH_2Cl_2	85	71
+ (<i>R</i>)-3-Br-BINOL (0.1)			

erheblich niedriger (Anilin: 29 % Ausbeute, 1 % ee; 2-Methoxyanilin: 45 % Ausbeute, 5 % ee).

Interessanterweise ergab die Verwendung einer Mischung aus (*R*)-6-Br- und (*R*)-3-Br-BINOL die besten Ergebnisse. Daraufhin untersuchten wir die Struktur des Zirconiumkatalysators. NMR-Untersuchungen zufolge entsteht unter den Reaktionsbedingungen der zweikernige Zirconiumkomplex **3** (Schema 1). Dieser besteht aus zwei Zirconiumzentren, zwei

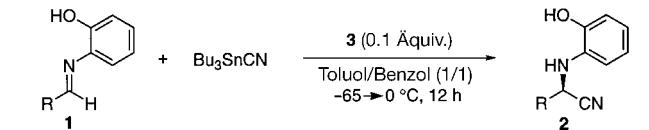


Schema 1. Struktur des chiralen Zirconiumkatalysators **3** ($L = NMI$).

(*R*)-6-Br-BINOL- und zwei NMI-Einheiten sowie einer (*R*)-3-Br-BINOL-Einheit. Dieser Komplex ist in dieser Zusammensetzung offenbar sehr stabil; er entsteht sogar in Anwesenheit unterschiedlicher molarer Verhältnisse von $Zr(OtBu)_4$, (*R*)-6-Br-BINOL, (*R*)-3-Br-BINOL und NMI. 1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch ließ sich zeigen, daß sich **3** auch in Gegenwart von je 1 Äquiv. $Zr(OtBu)_4$ und (*R*)-6-Br-BINOL, 0.5–1 Äquiv. (*R*)-3-Br-BINOL und 2–3 Äquiv. NMI bildete.^[12]

Wir untersuchten dann verschiedene Strecker-Reaktionen (Tabelle 2). Aldimine, die aus aromatischen Aldehyden sowie aus aliphatischen und heterocyclischen Aldehyden erhalten wurden, reagierten mit Bu_3SnCN glatt zu den entsprechenden α -Aminonitrildervaten in hohen Ausbeuten und mit hohen Enantiomerenüberschüssen. Da beide Enantiomere der chiralen Liganden 6-Br- und 3-Br-BINOL leicht erhältlich sind,

Tabelle 2. Katalytische, asymmetrische Strecker-Reaktionen.

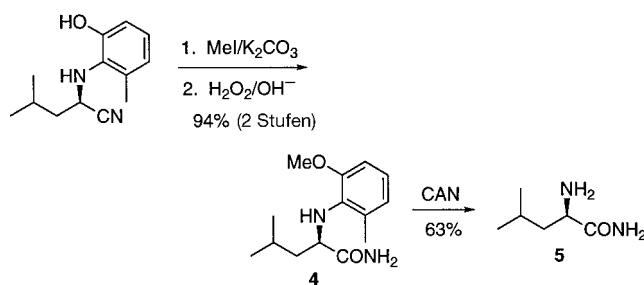


Nr.	R	Ausb. [%]	ee [%]
1	1-Naphthyl	98	91
2	Ph	92	91
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	90	88
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	97	76
5	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	96	89 ^[a]
6	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	93	89 (S) ^[b]
7		85	87
8		89	80
9		89	92
10	Ph(CH ₂) ₂	55	83 ^[c]
11	<i>i</i> Bu	79	83 ^[c]
12	C ₈ H ₁₇	72	74 ^[c]

[a] Verwendet man 0.05 Äquiv. **3** wurden 94 % Ausbeute und 87 % ee erhalten. [b] 0.1 Äquiv. *ent*-**3** wurden verwendet. [c] Das Imin wurde aus dem Aldehyd und 2-Amino-3-methylphenol in situ in Gegenwart von 4-Å-Molekularsieb hergestellt.

können auch beide Enantiomere der α -Aminonitrile leicht nach dieser Methode hergestellt werden. Weiterhin ist bemerkenswert, daß Bu_3SnCN erfolgreich als ungefährliche Cyanidquelle eingesetzt werden konnte. Es ist in Wasser stabil und reagiert nicht zu HCN. Hierin unterscheidet es sich von Trimethylsilylcyanid (TMSCN), das leicht auch in Gegenwart von nur wenig Wasser zu HCN hydrolysiert.^[13] Nachdem die Reaktion vollständig abgelaufen ist, wurde das Zinn quantitativ als Bis(tributylzinn)oxid zurückhalten, das bekanntlich über Tributylzinnchlorid^[14] in Bu_3SnCN überführt werden kann.^[9, 15]

Das α -Aminonitril **2b** ließ sich leicht zu Leucinamid umsetzen (Schema 2). So wurde nach dem Methylieren der phenolischen OH-Gruppe von **2b** mit Methyliodid und Kaliumcarbonat die Nitrilgruppe in eine Amideinheit umgewandelt.^[16] Setzte man **4** mit Cerammoniumnitrat (CAN)^[17] um, entstand Leucinamid **5**. Die absolute Konfiguration (*R*) wurde durch Vergleich der Konfiguration des Hydrochlorids mit der einer authentischen Probe zugeordnet.^[18]



Schema 2. Synthese von Leucinamid.

Wir haben katalytische, enantioselektive Strecker-Reaktionen von Aldiminien mit Bu_3SnCN unter Verwendung eines neuartigen, chiralen, zweikernigen Zirconiumkatalysators entwickelt. Es wurden hohe Enantioselektivitäten bei der Synthese von α -Aminonitrildervaten erreicht, wobei viele unterschiedliche Substrate eingesetzt werden können.

Experimentelles

3: Zu einer Lösung aus $Zr(OtBu)_4$ (0.04 mmol) und 0.25 mL Toluol wurden bei Raumtemperatur (*R*)-6-Br-BINOL (0.04 mmol) und (*R*)-3-Br-BINOL (0.04 mmol) in 0.5 mL Toluol sowie *N*-Methylimidazol (0.12 mmol) in 0.25 mL Toluol gegeben. Man rührte 1 h bei Raumtemperatur, entfernte das Solvens und trocknete den Rückstand 3 h bei 50 °C im Vakuum. 1H -NMR (CD_2Cl_2): $\delta = 1.22$ (s, *tBuO*), 2.60 (s, 3H, NMe), 5.59 (s, 1H, H4 oder H5 von NMI), 5.65 (s, 1H, H4 oder H5 von NMI), 6.02 (s, 1H, H2 von NMI), 6.33 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.41 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.55 (dd, 1H, $J = 7.0, 8.5$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 7.0, 8.0$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz); ^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): $\delta = 30.6$ (*tBuO*), 34.0 (NMe), 114.2, 114.4, 117.6, 117.7, 118.7, 118.8, 119.1 (C4 und C5 von NMI), 122.0, 124.6, 124.7, 125.7, 126.1, 126.5, 126.6, 126.7, 126.8, 126.9, 127.0, 127.1, 127.2, 127.6, 128.86, 128.90, 128.93, 129.0, 130.5, 132.0, 132.9 (C2 von NMI), 155.5, 159.3, 159.9. Weitere Signale wurde freies (*R*)-3-Br-BINOL zugeordnet.

Typische Arbeitsvorschrift für die katalytische, enantioselektive Strecker-Reaktion: Zu $Zr(OtBu)_4$ (0.04 mmol) in 0.25 mL Toluol wurden bei Raumtemperatur (*R*)-6-Br-BINOL (0.04 mmol), (*R*)-3-Br-BINOL (0.04 mmol) und NMI (0.12 mmol) in 0.75 mL Toluol gegeben. Man rührte 1 h bei Raumtemperatur und kühlte dann auf –65 °C ab. Eine Lösung aus

1.0 mL Benzol und **1** (0.4 mmol) sowie Bu_3SnCN (0.44 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde gerührt, und man erwärmt in 12 h von –65 °C auf 0 °C. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an Silicagel chromatographiert, wobei das gewünschte Produkt erhalten wurde. Die optische Reinheit wurde HPLC-chromatographisch unter Verwendung einer chiralen Säule bestimmt (siehe unten). Da die meisten Addukte instabil waren, wurden sie nach Methylierung der phenolischen OH-Gruppe charakterisiert. Dazu wurde das Addukt mit mit 20proz. MeI/Aceton-Lösung (5 mL) und K_2CO_3 (200 mg) versetzt. Nach 6 h Röhren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen. Nach dem Extrahieren der wässrigen Phase mit Dichlormethan wurde das Rohprodukt an Silicagel chromatographiert, wobei das methylierte Produkt quantitativ erhalten wurde.

2-(2-Hydroxyphenyl)amino-2-phenylacetonitril: HPLC (Daicel-Chiralcel-OD, Hexan/iPrOH (9/1), Fließgeschwindigkeit 1.0 $mL\ min^{-1}$); $t_R = 40.0$ min (Hauptprodukt), 49.7 min (Nebenprodukt).

2-(2-Methoxyphenyl)amino-2-phenylacetonitril: 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.81$ (s, 3H), 4.67 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.43 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.90–6.95 (m, 4H), 7.42–7.47 (m, 3H), 7.59–7.62 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 49.8, 55.4, 110.0, 111.6, 118.2, 119.6, 121.2, 127.2, 129.2, 129.4, 134.1, 134.5, 147.4$; HR-MS: ber. für $C_{15}H_{14}N_2O$ [M^+]: 238.1106, gef.: 238.1093.

4: Das Aminoamid **4** wurde nach Lit. [16] synthetisiert. Das methylierte Addukt wurde wie oben beschrieben hergestellt. Das Rohprodukt (0.4 mmol) löste man in 1.0 mL Dichlormethan, kühlte die Lösung auf 0 °C ab und gab nacheinander Bu_4NHSO_4 in katalytischer Menge (0.08 mmol), 30proz. Wasserstoffperoxidlösung im Überschuß sowie 20proz. wässrige Natronlauge zu. Die Mischung wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde dünnenschichtchromatographisch verfolgt, und nachdem die Reaktanten nicht mehr nachweisbar waren (ca. 2 h), gab man Diethylether zu und extrahierte die wässrige Phase mit Dichlormethan. Das reine N-geschützte Leucinamid **4** wurde in 94 % Ausbeute aus dem Cyanierungsprodukt (2 Stufen) nach der säulenchromatographischen Isolierung ($CHCl_3/MeOH$, 19/1) an Silicagel erhalten. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.85$ (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.95 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.58–1.63 (m, 1H), 1.78–1.87 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (br. s, 1H), 6.71–6.82 (m, 3H), 6.88 (br. s, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 18.6, 21.7, 23.35, 23.38, 24.9, 55.6, 60.0, 108.9, 120.8, 124.0, 127.3, 135.6, 149.8, 178.6$.

5: Das N-geschützte Aminoamid **4** (0.38 mmol) wurde in 80proz. feuchtem Methanol (5.0 mL) gelöst, und CAN (2.0 mmol) wurde bei 0 °C zugegeben. Man rührte die Mischung 6 h bei dieser Temperatur, gab anschließend Wasser zu und wusch die saure Lösung mit Dichlormethan. Die wässrige Lösung wurde durch Zugabe von 1N NaOH alkalisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $NaCl$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Solvens wurde entfernt, und reines *D*-Leucinamid **5** wurde ohne weitere Reinigung erhalten. 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.93$ (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.97 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.39 (ddd, 1H, $J = 4.9, 9.8, 13.8$ Hz), 1.65 (ddd, 1H, $J = 4.3, 4.9, 13.8$ Hz), 1.55–1.80 (m, 3H), 3.76 (dd, 1H, $J = 4.3, 9.8$ Hz), 6.37 (br. s, 1H), 7.22 (br. s, 1H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 21.0, 23.1, 24.4, 43.7, 53.1, 178.8$; HR-MS: ber. für $C_6H_{14}N_2O$ [M^+]: 130.1107, gef.: 130.1091; (*R*)-Leucinamidhydrochlorid: $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ ($c = 0.22$ in H_2O).^[18]

Eingegangen am 29. Juni 1998 [Z12067]

Stichwörter: Aminosäuren • Asymmetrische Katalyse • Asymmetrische Synthese • Lewis-Säuren • Zirconium

[1] Y. M. Shafran, V. A. Bakulev, V. S. Mokrushin, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 148–162.

[2] a) L. M. Weinstock, P. Davis, B. Handelman, R. Tull, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2823–2829; b) W. L. Matier, D. A. Owens, W. T. Comer, D. Deitchman, H. C. Ferguson, R. J. Seidehamel, J. R. Young, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 901–908.

[3] a) I. Ojima, S. Inaba, K. Nakatsugawa, *Chem. Lett.* **1975**, 331–334; b) K. Mai, G. Patil, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4583–4586; c) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *Synlett* **1997**, 115–116.

- [4] Übersichtsartikel: a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, **1989**; b) R. M. Williams, J. A. Hendrix, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889–917; c) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650; siehe auch: d) H. Kunz, K. Rück, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355–377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 336–358, zit. Lit.; e) F. A. Davis, R. E. Reddy, P. S. Portonovo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9351–9354; f) T. K. Chakraborty, K. A. Hussain, G. V. Reddy, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9179–9190.
- [5] M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910–4911.
- [6] Erst kürzlich beschrieben Jacobsen et al. elegante katalytische, asymmetrische Strecker-Reaktionen: a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315–5316.
- [7] a) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431–432; siehe auch: c) H. Fujieda, M. Kanai, T. Kambara, A. Iida, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060–2061.
- [8] S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1026–1028; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979–981.
- [9] Zur Verwendung von 6,6'-Dibrom-1,1'-bi-2-naphthol siehe: a) M. Terada, Y. Motoyama, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6693–6696; b) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388–7389.
- [10] Bu₃SnCN ist kommerziell erhältlich. a) J. G. A. Luijten, G. J. M. van der Kerk, *Investigations in the Field of Organotin Chemistry*, Tin Research Institute, Greenford, **1995**, S. 106; b) M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2959–2962; c) S. Harusawa, R. Yoneda, Y. Omori, T. Kurihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4189–4190.
- [11] P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253–2256.
- [12] Dies könnte unter anderem an der geringeren Reaktivität von (*R*)-3-Br-BINOL verglichen mit der von (*R*)-6-Br-BINOL und dem Gleichgewicht der Koordination des Zirconiumzentrums durch NMI liegen. Nach sorgfältigen Untersuchungen erhielten wir die besten Ergebnisse und konnten diese am besten reproduzieren, wenn der Katalysator aus Zr(OtBu)₄, (*R*)-6-Br-BINOL und (*R*)-3-Br-BINOL (je 1 Äquiv.) sowie NMI (3 Äquiv.) hergestellt wurde.
- [13] Verwendete man TMSCN mit diesem System, wurden moderate Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erhalten. Die Reaktion des Aldimins, das aus 1-Naphthaldehyd und 2-Aminophenol erhalten wurde, mit TMSCN führte zum entsprechenden α -Aminonitril in 33% Ausbeute und mit 63% ee; mit Triethylsilylcyanid wurden dieses Produkt in einem nichtoptimiertem Verfahren in 65% Ausbeute und mit 63% ee erhalten.
- [14] a) J. M. Brown, A. C. Chapman, R. Harper, D. J. Mowthorpe, A. G. Davies, P. J. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 338–341; b) A. G. Davies, D. C. Kleinschmidt, P. R. Palan, S. C. Vasishtha, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 3972–3976.
- [15] Wir haben kürzlich Scandiumtriflat-katalysierte Strecker-Reaktionen von Aldehyden, Aminen und Bu₃SnCN entwickelt (achirale Verfahren). Dabei konnten die Zinnverbindungen im Sinne umweltfreundlicher Verfahren vollständig zurückhalten werden: S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Commun.* **1998**, 981–982.
- [16] S. Cacchi, D. Misiti, F. L. Torre, *Synthesis* **1980**, 243–244.
- [17] D. R. Kronenthal, C. Y. Han, M. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2765–2768.
- [18] (*S*)-Leucinamidhydrochlorid: $[\alpha]_D^{25} = +10$ (*c* = 5 in H₂O) (*Beilstein* **4** (3), 1414). (*S*)-Leucinamidhydrochlorid ist kommerziell erhältlich (Aldrich).