

Neue Entwicklungen bei der katalytisch-asymmetrischen Strecker-Reaktion

Larry Yet*

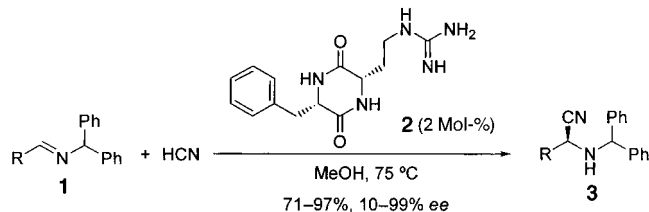
1850 berichtete Strecker zum ersten Mal über eine Aminosäuresynthese, bei der zunächst Aldehyde mit Ammoniak und Cyanwasserstoff oder entsprechenden Syntheseäquivalenten umgesetzt werden und die α -Aminonitril-Zwischenstufen dann zu α -Aminosäuren hydrolysiert werden (Schema 1);^[1] diese Methode wurde im industriellen Maßstab zur



Schema 1. Die klassische Strecker-Synthese von α -Aminosäuren.

Synthese von racemischen α -Aminosäuren herangezogen. Neuerdings hat das Interesse an nichtproteinogenen α -Aminosäuren in verschiedenen Wissenschaftsdisziplinen intensive Untersuchungen über asymmetrische Synthesen von α -Aminosäuren hervorgerufen.^[2] Die katalytisch-asymmetrische Strecker-Synthese bietet einen der günstigsten Zugänge zur asymmetrischen Synthese von α -Aminosäurederivaten. In diesem Beitrag werden die neuesten Entwicklungen auf diesem wichtigen Gebiet vorgestellt.

Die Realisierbarkeit der asymmetrischen Strecker-Synthese von Aminosäuren wurde von Lipton und Mitarbeitern untersucht. Sie brachten *N*-Benzhydrylimine **1** mit Cyanwasserstoff in Anwesenheit von cyclischen Guanidin-Dipeptiden **2** zur Reaktion, wobei sich *N*-Benzhydryl- α -aminonitrile **3** bildeten (Schema 2).^[3] Die von aromatischen Alde-



Schema 2. Asymmetrische Strecker-Synthese mit dem cyclischen Dipeptid **2** (Lipton et al.).

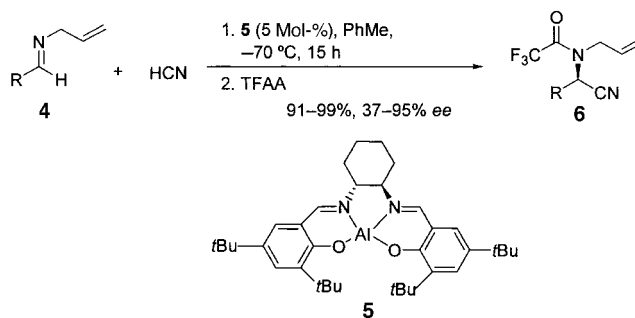
hyden abgeleiteten *N*-Benzhydrylimine **1** ergaben im Allgemeinen hohe Enantiomerenüberschüsse an **3**. Mit elektronenarmen 3-Nitro- und 3-Pyridyl- sowie aliphatischen Aldehyden wurden hingegen racemische Produkte erhalten.

Das erste Beispiel für eine metallkatalysierte enantioselektive Reaktion vom Strecker-Typ unter Verwendung chiraler Al^{III} -Salen-Komplexe stammt von Jacobsens Arbeitsgruppe.^[4]

[*] Dr. L. Yet

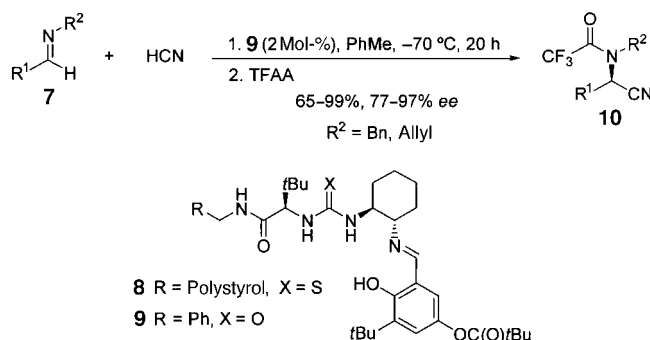
Albany Molecular Research, Inc.
21 Corporate Circle, P.O. Box 15098
Albany, NY 12212-5098 (USA)
Fax: (+1) 518-257-2021
E-mail: larryy@albmochemical.com

Bei der durch **5** katalysierten Reaktion lieferten verschiedenartige *N*-Allylimine **4** die Produkte **6** in guten Ausbeuten und mittleren bis exzellenten Enantioselektivitäten. Da die freien Amine zu instabil für chromatographische Zwecke waren, wurden sie durch Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid in die Trifluoracetamide überführt (Schema 3). Substituierte



Schema 3. Asymmetrische Strecker-Synthese mit dem chiralen Al^{III} -Salen-Katalysator **5** (Jacobsen et al.). TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid.

Arylimine **4** reagierten am besten, während alkylsubstituierte Imine Produkte mit wesentlich niedrigeren Enantiomerenüberschüssen lieferten. Des Weiteren berichteten Jacobsen et al., dass auch die metallfreien Schiff-Basen **8** und **9** als effektive Katalysatoren für die Strecker-Synthese von Iminen **7** mit Cyanwasserstoff dienen. Auch hier wurden die Produkte in Form der Trifluoracetamide isoliert (Schema 4).^[5]

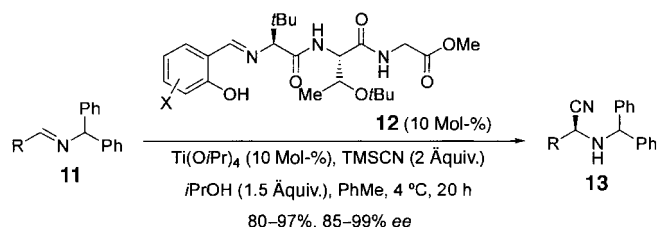


Schema 4. Asymmetrische Strecker-Synthese mit den Salicylimin-Katalysatoren **8** und **9** (Jacobsen et al.). Bn = Benzyl.

9 erwies sich als effektiver Katalysator für die Hydrocyanierung von aromatischen und auch aliphatischen Iminen **7**, die sich mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten bildeten. Zudem konnten sowohl *N*-Benzyl- als auch *N*-Allylimine eingesetzt werden. Hohe Enantioselektivitäten ergaben sich aber nur, wenn sowohl in der Aminosäureeinheit als auch im Salicyliminrest sperrige *tert*-Butyl-Substituenten verwendet wurden. Mit dem harzgebundenen Katalysator **8** vereinfachte sich die Reinigung der Strecker-Produkte auf Filtration und Entfernung des Lösungsmittels. Der Katalysa-

tor konnte überdies ohne Einbußen an Aktivität oder Enantioselektivität beliebig oft wieder eingesetzt werden. Kürzlich gelang es Jacobsen et al. auch, mithilfe von **9** aus Ketiminen und Cyanwasserstoff Aminosäuren mit quartärem α -Kohlenstoffatom zu synthetisieren.^[6]

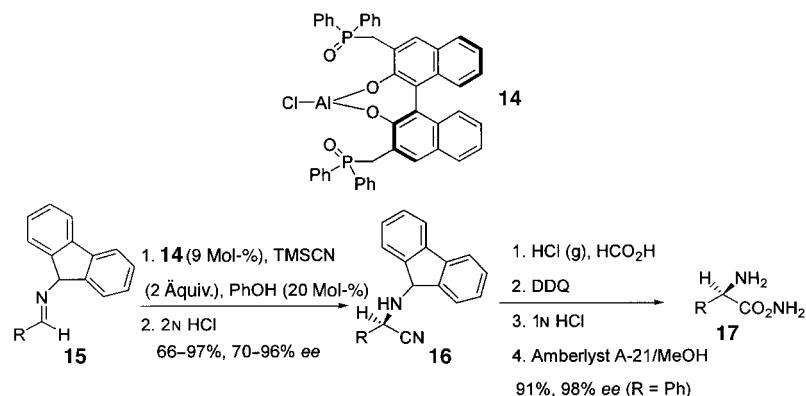
Bei der Titan-katalysierten Strecker-Synthese der Aminonitrile **13** ausgehend von aromatischen *N*-Benzhydryliminen **11** verwendeten Snapper und Hoveyda et al. eine ähnliche Salicylimin-Schiff-Base, **12**, als Ligand (Schema 5).^[7] Dabei



Schema 5. Strecker-Synthese mit der chiralen Schiff-Base **12** als Ligand (Snapper und Hoveyda et al.). TMS = Trimethylsilyl.

stellten sie fest, dass der Umsatz durch die Zugabe von 2-Propanol deutlich gesteigert wird. Die Aminonitrile **13** sind stabil; sie lassen sich ohne weitere Acylierung chromatographisch reinigen und können durch Behandlung mit 6*N* HCl unter Hydrolyse der Cyangruppe und Entschützung der Aminogruppe direkt in die Aminosäuren überführt werden.

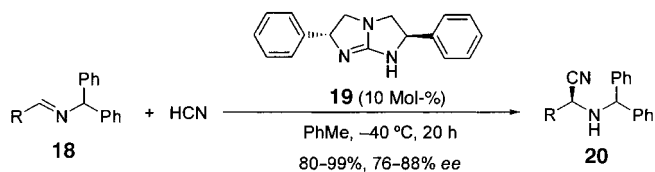
Eine breiter anwendbare asymmetrische Reaktion vom Strecker-Typ unter Verwendung des bifunktionellen Lewis-Säure/-Base-Katalysators **14** entwickelten Shibasaki und Mitarbeiter.^[8] Mithilfe dieses Katalysators auf Binolbasis wurden aus den *N*-Fluorenyliminen **15** die α -Aminonitrile **16** in guten bis exzellenten Enantioselektivitäten und Ausbeuten erhalten (Schema 6). Das α -Aminonitril **16** mit R = Ph konnte anschließend in mehreren Stufen in das entsprechende α -Aminoamid **17** umgewandelt werden. Aromatische, aliphatische, heterocyclische und α,β -ungesättigte Imine **15** eigneten sich als Substrate für diese Reaktionen. Die Ursache für die hohe Enantioselektivität mit dem Katalysator **14** ist vermutlich die gleichzeitige Lewis-Säure-Aktivierung des Imins durch Aluminium und Lewis-Base-Aktivierung des Trimethylsilylcyanids durch die Phosphanoxid-Sauerstoffatome. *N*-Allyl- und *N*-Benzhydrylimine ergaben mit diesem Kata-



Schema 6. Asymmetrische Strecker-Synthese mit dem bifunktionellen Lewis-Säure/-Base-Katalysator **14** (Shibasaki et al.). DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

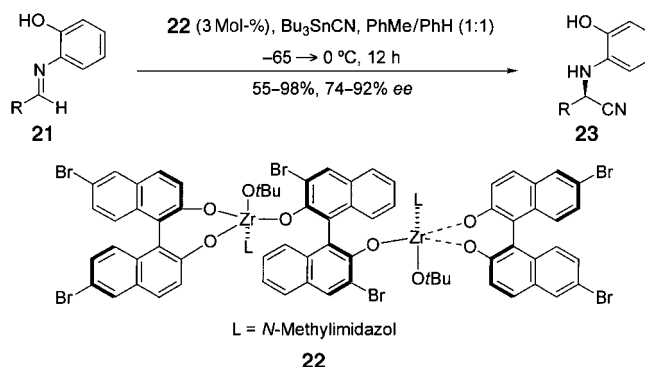
lysatorenssystem allgemein niedrigere Enantioselektivitäten. Phenol erwies sich als nützliches Additiv zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeiten.

Das leicht zugängliche chirale C_2 -symmetrische Guanidin-derivat **19** wurde von Corey und Mitarbeitern als bifunktioneller Katalysator in einer neuartigen katalytisch-enantioselektiven Strecker-Synthese eingesetzt.^[9] Sie erhielten bei der Addition von Cyanwasserstoff an achirale aromatische und aliphatische *N*-Benzhydrylimine **18** *N*-Benzhydryl- α -aminonitrile **20** (Schema 7), die sich mit 6*N* HCl leicht in die entsprechenden Aminosäuren umwandeln ließen. Allerdings ließen die Enantiomerenüberschüsse der Produkte zu wünschen übrig.



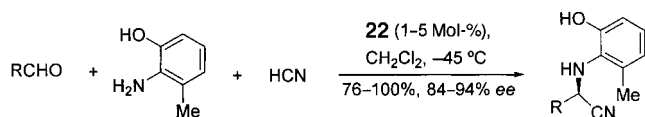
Schema 7. Asymmetrische Strecker-Synthese mit dem chiralen Guanidin-Katalysator **19** (Corey et al.).

Die Arbeitsgruppe von Kobayashi setzte den chiralen zweikernigen Zirconium-Katalysator **22** bei der asymmetrischen Strecker-artigen Synthese von α -Aminonitrilen **23** aus den Aldimininen **21** mit Tributylzinncyanid ein (Schema 8).^[10]



Schema 8. Asymmetrische Strecker-Synthese mit dem chiralen Zirconium-Zweikernkomplex **22** als Katalysator (Kobayashi et al.).

Die Aldimine **21** wurden wiederum aus aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Aldehyden gewonnen. Dabei wurden hohe Enantioselektivitäten erzielt. Die α -Aminonitrile konnten durch Methylierung der phenolischen Hydroxygruppe und anschließende saure oder alkalische Hydrolyse und oxidative Spaltung mit Cerammoniumnitrat in die α -Aminosäurederivate überführt werden. Selbst von achiralen Aldehyden, Aminen und Cyanwasserstoff ausgehend gelang mit **22** als Katalysator die katalytisch-asymmetrische Strecker-Synthese von Aminosäuren (Schema 9). Fast 150 Jahre nach ihrer ersten Beschreibung wurde damit eine wirklich effiziente asymmetrische Drei-



Schema 9. Dreikomponenten-Strecker-Synthese mit dem chiralen Zirkonium-Zweikernkomplex **22** als Katalysator (Kobayashi et al.).

komponenten-Variante der Strecker-Synthese gefunden.^[10b] Die Verwendung von Tributylzinncyanid ist für Synthesen im Labormaßstab gut geeignet, für Anwendungen im industriellen Maßstab hingegen wäre eine Dreikomponenten-Variante der katalytisch-asymmetrischen Strecker-Synthese, die mit Cyanwasserstoff auskommt, vorteilhafter.

Katalytisch-asymmetrische Reaktionen vom Strecker-Typ sind also bereits heute durchführbar. Der Durchbruch wird künftig aber von der generellen Einsetzbarkeit der Aldimin-Edukte abhängen, von der Feineinstellbarkeit der Katalysatorsysteme und auch davon, wie leicht die α -Aminonitrile in α -Aminosäurederivate überführt werden können. Viel wichtiger ist aber noch, dass es gelingt, die Herstellung von optisch aktiven α -Aminosäuren in den industriellen Maßstab zu überführen.

- [1] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.
- [2] 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; c) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539; d) M. Arend, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3047; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2873.
- [3] a) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910; b) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *Amino Acids* **1996**, 11, 259.
- [4] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315.
- [5] a) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1279; b) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
- [6] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 867.
- [7] C. A. Krueger, K. W. Kuntz, C. D. Dzierba, W. G. Wirschn, J. D. Gleason, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4284.
- [8] a) M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1650; b) M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1586.
- [9] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 157.
- [10] a) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3186; b) H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 762; c) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chirality* **2000**, 12, 540.