

## Cyanierungen

# Neueste Entwicklungen in der katalytischen asymmetrischen Cyanierung von Ketiminen

Claude Spino\*

### Stichwörter:

Aminosäuren · Cyanierungen · Homogene Katalyse · Imine · Strecker-Synthese

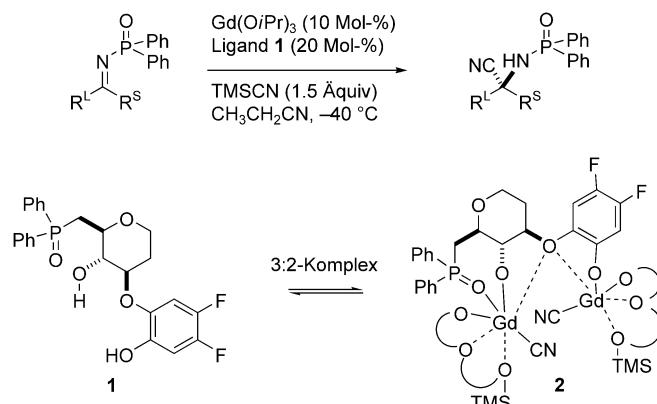
**$\alpha,\alpha$ -Dialkylierte Aminosäuren ( $\alpha,\alpha$ -DAAs)** werden zurzeit von einigen Forschungsgruppen intensiv untersucht, wobei sowohl biologische<sup>[1]</sup> als auch synthetische<sup>[2]</sup> Aspekte eine Rolle spielen. Eine Reihe wünschenswerter Eigenschaften der  $\alpha,\alpha$ -DAAs erregten die Aufmerksamkeit der pharmazeutischen Industrie. Der Einbau von  $\alpha,\alpha$ -DAAs in Peptide und Proteine könnte deren Sekundär- und Tertiärstruktur beeinflussen und ihnen ungewöhnliche und interessante biologische Eigenschaften übertragen.<sup>[3]</sup> Das quartäre Zentrum in einer  $\alpha,\alpha$ -DAA ist konfigurationsstabil und verleiht dem Peptid häufig eine höhere metabolische Beständigkeit. Überdies sind viele  $\alpha,\alpha$ -DAAs wirksame Enzyminhibitoren.<sup>[4]</sup>

Die Cyanierung von Iminen, der zweite Schritt der Strecker-Synthese, bietet einen einfachen Zugang zu Aminosäuren. Diesbezügliche Untersuchungen gipfelten vor kurzem in der Entwicklung leistungsfähiger Katalysatoren, die hoch enantiomerenreine  $\alpha$ -Aminosäuren durch Cyanierung von Aldiminien zugänglich machen.<sup>[5]</sup> Die gleiche Strategie ist prinzipiell anwendbar, um aus Ketiminen  $\alpha,\alpha$ -DAAs zu erhalten. Die Unterscheidung der enantiotopen Seiten bereitet in der Praxis bei Ketiminen größere Probleme als bei Aldiminien; neueste Fortschritte deuten jedoch an, dass eine Lösung greifbar nahe ist.

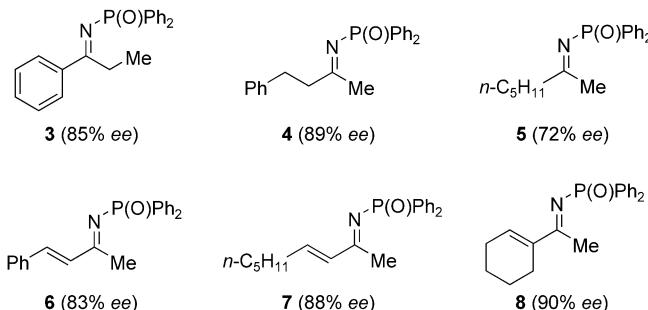
Der Gadolinium-Komplex **2** von Shibasaki et al. mit einem von D-Glucosé abgeleiteten Liganden **1** katalysiert die Cyanierung von *N*-Diphenylphosphanyl-Ketiminen mit einem hohen Grad an Enantioselektivität (Schema 1).<sup>[6]</sup> Die Umsetzungen von Methylphenyl-, Methylnaphthyl- und anderen Arylmethylketiminen ergaben die entsprechenden Aminonitrile mit durchweg 89–98% ee. Wirklich bahnbrechend ist dabei jedoch die große Substratbreite. Vor dieser Veröffentlichung war lediglich bekannt, dass Arylmethylketi-

mine und *tert*-Butylmethylketimine eine hoch enantioselektive katalytische Cyanidaddition eingehen. Der Katalysator **2** (den man als einen 3:2-Komplex des Liganden **1** und  $Gd^{3+}$  ansieht, siehe Schema 1) bewirkt die Cyanierung der Alkylmethylketimine **4** und **5** mit mäßiger bis guter Enantioselektivität (Abbildung 1). Das Phenylethylketimin **3** liefert das entsprechende Aminonitril mit 85% ee.

Wesentlich ist, dass die Vinylmethylketimine **6–8** mit di- oder trisubstituierten Vinyleinheiten ebenfalls gute Er-



**Schema 1.** Katalytische asymmetrische Cyanierung eines Ketimins und die vorgeschlagene Struktur (**2**) des Cyanierungskatalysators Gd/1. (TMSCN = Trimethylsilylcyanid)



**Abbildung 1.** Ketimine, die mit Gd/1 eine Cyanierung zu Aminonitrilen eingingen.

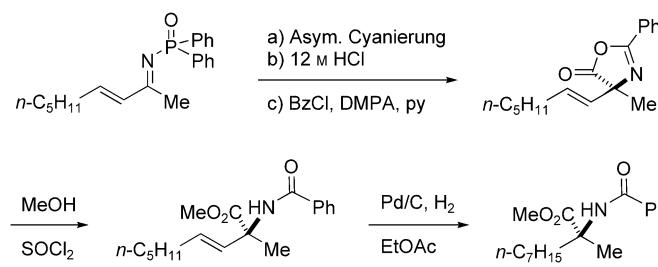
[\*] Prof. C. Spino

Département de Chimie  
Université de Sherbrooke  
2500 Boulevard Université  
Sherbrooke, QC J1K2R1 (Kanada)  
Fax: (+1) 819-821-8017  
E-mail: claude.spino@usherbrooke.ca

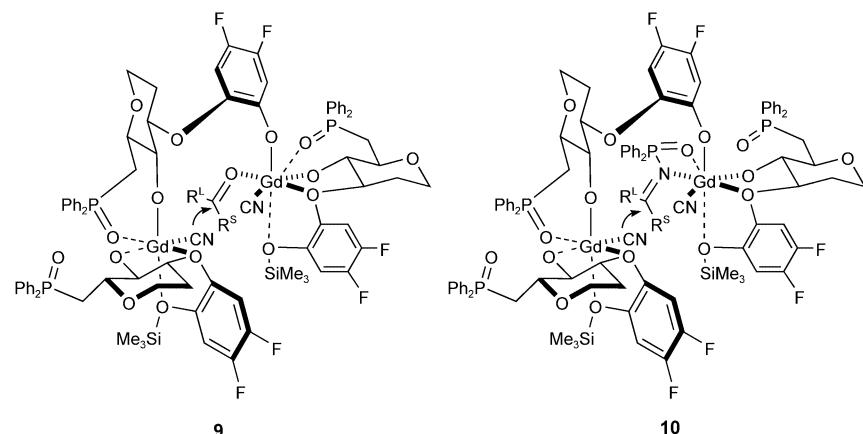
gebnisse erbrachten. Die Bedeutung dieses Ergebnisses beruht auf der Vielseitigkeit der Alkene für weitere Transformationen: Die einfache Hydrierung der Doppelbindung in der resultierenden Aminosäure bietet zum Beispiel eine leistungsfähige Alternative zur Cyanierung der entsprechenden gesättigten Alkylmethylketimine, die üblicherweise mit geringerer Selektivität verläuft (Schema 2). Außerdem ist dieser Substrattyp durch die Möglichkeit zu Dihydroxylierung, elektrophiler Addition, Metathese und unzähligen weiteren Reaktionen äußerst wertvoll für die Synthese komplexerer  $\alpha,\alpha$ -DAA.

Obwohl der genaue Mechanismus dieser Reaktion noch nicht in Einzelheiten bekannt ist, wurden eng verwandte Komplexe bei der Cyanierung von Ketonen eingesetzt.<sup>[7]</sup> Auf der Grundlage von mechanistischen Studien schlugen die Autoren eine rationale Erklärung für die Enantioselektivität vor. Die Formeln **9** und **10** (Abbildung 2) basieren auf Strukturen, die sie für die Cyanierung von Ketonen annahmen.<sup>[7a]</sup> Bemerkenswerterweise ist sowohl für Ketone wie für Ketimine ein Ligand/Metall-Verhältnis von 2:1 optimal. Es erscheint daher plausibel, dass aktive Katalysatoren mit analogen Strukturen vorliegen und der von den Autoren vorgeschlagene Übergangszustand der Cyanierung von Ketonen im Fall der Ketimine ebenfalls zutreffen könnte. Einen auffälligen Unterschied stellt jedoch der Diphenylphosphanyl-Substituent am Imin-Stickstoffatom dar. Wie gezeigt wurde, übt dieser Substituent eine wichtige Funktion aus.<sup>[6]</sup> Vermutlich ist die chelatisierende Koordination des Phosphanyl-Sauerstoffatoms an das Lanthanoid-Zentrum entscheidend für die Enantioselektivität.

Der Katalysator **2** und seine Analoga sind neue Mitglieder einer Familie von zweikernigen Komplexen, welche die Arbeitsgruppe von Shibasaki entwickelte. Es wird angenommen, dass diese Katalysatoren genau wie Enzyme wirken, indem sie sowohl das Substrat als auch den Reaktanten (in diesem Fall ein Nucleophil) koordinieren und sie einander annähern.<sup>[8]</sup> Vallée und Mitarbeiter haben einen derartigen Komplex mit mäßigem Erfolg auch bei der asymmetrischen Cyanierung von Ketiminen erprobt.<sup>[9]</sup>



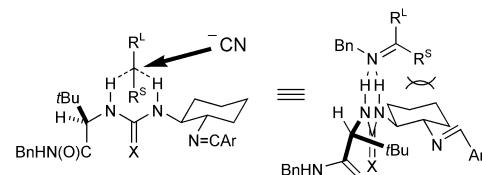
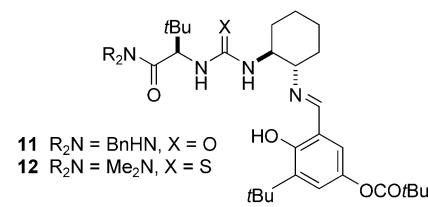
**Schema 2.** Vinylketimine als Alkylketimin-Äquivalente. (BzCl = Benzylchlorid, DMPA = 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon, py = Pyridin)



**Abbildung 2.** Vorgeschlagene Strukturen der Übergangszustände bei der Cyanierung von Ketonen und Ketiminen mit **2**.

Das rationale Design eines besseren Katalysators verlangt ein tiefes Verständnis des Reaktionsmechanismus. Die Arbeitsgruppe von Jacobsen konnte den Katalysator **12**<sup>[10]</sup> rational von seinem Vorläufer **11** ableiten. Dieser wiederum wurde durch kombinatorisches Screening entdeckt (Abbildung 3). Der Katalysator **11** ergab bei der Cyanierung von Aldiminien und Arylmethylketiminen gute Enantioselektivitäten.<sup>[11]</sup> Mehrdimensionale NMR-Spektroskopie, Rechnungen auf hohem Niveau und kinetische Experimente führten zu einem Arbeitsmodell des Katalysators **11**.<sup>[10]</sup> Es wurde bewiesen, dass das untergeordnete *Z*-Isomer des Ketimins bevorzugt durch die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Imin-Stickstoffatom und den beiden Harnstoff-Wasserstoffatomen gebunden wird (Abbildung 3). Die Rechnungen begünstigten eine verbrückte Struktur mit zwei Wasserstoffbrücken gegenüber einem schnellen Gleichgewicht von Strukturen mit jeweils nur einer

Wasserstoffbrücke.<sup>[10]</sup> Außerdem wurde nach Bindung des Imins keine erhebliche Konformationsänderung im Katalysator bewirkt. Das Imin ist derart orientiert, dass die kleinere Gruppe (Me im Fall von Methylketiminen) in den U-förmigen Katalysator hineinragt. Dies ist wahrscheinlich die Erklärung dafür, dass der Katalysator lediglich *Z*-Imine



**Abbildung 3.** Die Katalysatoren **11** und **12** und ein vorgeschlagener Wirkungsmechanismus.

koordiniert, da bei *E*-Iminen sterische Wechselwirkungen zwischen der größeren Gruppe ( $R^1$ ) und dem Katalysatorgerüst auftreten würden.

Der Angriff findet dann von der weniger abgeschirmten rechten Seite des Komplexes statt. Konzeptionell setzt diese Wirkungsweise dem System eine Grenze hinsichtlich der erreichbaren Reaktivität und Selektivität. Da der kleinere Substituent des Imins direkt auf den Katalysator hinzeigt, kann seine maximale Größe durch den verfügbaren Raum in der günstigsten Konformation des Katalysators bestimmt werden. Größere Gruppen würden diese Konformation sprengen und eine Abnahme der Enantioselektivität verursachen. In der Tat fand man, dass Imine mit großen Substituenten schlechtere Substrate sind.<sup>[11]</sup>

Ein fundiertes Verständnis der mechanistischen Details für den Katalysator **11** ermöglichte es der Arbeitsgruppe von Jacobsen, einen noch besseren Katalysator zu entwerfen. Sie folgerten, dass eine sperrigere Gruppe an der linken Seite (das von der Aminosäure abgeleitete Fragment) und eine Abstimmung der elektronischen Eigenschaften der entscheidenden Harnstoff-Einheit die Wirksamkeit des Katalysators erhöhen sollten. Ihr rationales Design wurde durch eine merkliche Verbesserung der Enantioselektivitäten mit dem Katalysator **12** eindrucksvoll bestätigt. Allerdings hätte ein rationales Design allein wahrscheinlich nicht ebenso effizient zum ursprünglichen Katalysator **11** geführt, wie es das kombinatorische Screening tat. Diese Kombination aus Random-Screening und anschließender rationaler Optimierung könnte die Zukunft des Katalysator-Designs kennzeichnen.<sup>[12]</sup>

Der Großteil der für den Katalysator **12** veröffentlichten Ergebnisse betrifft gegenwärtig die Cyanierung von Aldimininen. Die Studie bezog nur zwei Ketimine ein, nämlich *N*-Benzyl-*tert*-butylmethylketimin (86% ee) und *N*-(*p*-Brombenzyl)methylphenylketimin (96% ee). Nichtsdestoweniger erbringen Katalysator **12** und besonders Katalysator **2** gute Leistungen auf einem sehr schwierigen Gebiet. Neben der Erzielung höherer Enantioselektivitäten und einer größeren Anwendungsbreite gibt es in der Strecker-Synthese von  $\alpha,\alpha$ -DAAAs noch einige weitere Verbesserungsmöglichkeiten. Die Notwendigkeit eines Auxiliars am Imin setzt beispielsweise Synthesestufen zu seiner Anbindung (außer das Imin ist gut verfügbar) und selektiven Abspaltung voraus, was nicht immer einfach ist. Auch Kosten und Zeit für die Herstellung des Katalysators wirken sich auf das Verfahren aus. Die Synthese des chiralen Liganden **1** erfordert ausgehend von D-Glucose 12 Stufen. Die Katalysatoren **11** und **12** werden in nur fünf Stufen aus vier Fragmenten zusammengefügt, deren Synthesen jedoch auf die teuren chiralen Cyclohexyldiamin- und *tert*-Leucin-Bausteine zurückgreifen. Daher wäre die Entwicklung einer wiederverwendbaren Festphasenversion dieser Katalysatoren mit vergleichbarer Leistungsfähigkeit ein deutlicher Fortschritt.

- [1] a) T. S. Yokum, T. J. Gauthier, R. P. Hammer, M. L. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1167–1168; b) P. Balaram, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 845–851; c) B. Bellier, I. McCourt-Tranepain, B. Ducos, S. Danascimento, H. Meudal, F. Noble, C. Garbay, B. P. Roques, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3947–3956; d) O. Dery, H. Josien, J. Grassi, G. Chassaing, J. Y. Couraud, S. Laville, *Biopolymers* **1996**, *39*, 67–74.  
[2] R. M. Williams in *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Pergamon, Oxford, **1989**.  
[3] a) I. L. Karle, R. Kaul, R. B. Rao, S. Raghothama, P. Balaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12048–12054; b) C. Toniolo, M. Crisma, F. Formaggio, G. Valle, G. Cavicchioni, G. Précigoux, A. Aubry, J. Kamphuis, *Biopolymers* **1993**, *33*, 1061–1072; c) E. E. Hodgkin, J. D. Clark, K. R. Miller, G. R. Marshall, *Biopolymers* **1990**, *30*, 533–546.  
[4] a) D. Shirlin, F. Gerhart, J. M. Hornsperger, M. Harmon, I. Wagner, M. Jung, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 30–36; b) D. K. Zhelyaskov, M. Levitt, S. Uddenfriend, *Mol. Pharmacol.* **1968**, *4*, 445–451; c) D. M. Kiick, P. F. Cook, *Biochemistry* **1983**, *22*, 375–382.  
[5] L. Yet, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 900–990; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875–877.  
[6] S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634–5635.  
[7] a) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908–9909; b) S. Masumoto, K. Yabu, M. Kanaia, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2919–2922.  
[8] M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1290–1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236–1256.  
[9] M. Chavarot, J. J. Byrne, P. Y. Chavant, Y. Vallée, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1147–1150.  
[10] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.  
[11] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870.  
[12] S. Dahmen, S. Bräse, *Synthesis* **2001**, 1431–1449.